

Vergleichende methodische Untersuchungen über die Bestimmung des Blutvolumens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

vorgelegt von
HANNO WOLFMÜLLER
aus Karlsruhe

1963

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br.

Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c. L. Heilmeyer

Vergleichende methodische Untersuchungen

über die Bestimmung des Blutvolumens

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

vorgelegt von
Hanno Wolfmüller
aus Karlsruhe

1 9 6 3



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i.Br.

Dekan: Professor Dr. Heinrich W i m h ö f e r

Referent: Dozent Dr. Günter H o f f m a n n

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meiner Tante
in Dankbarkeit
gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	11
III. Ergebnisse	
Kapitel 1: Bedeutung der Abnahmezeiten bei der Plasmavolumenbestimmung	18
Kapitel 2: Bestimmung des Erythrocyten- volumens	23
Kapitel 3: Vergleich der Blutvolumina bei unterschiedlicher Bestimmungsart	25
Kapitel 4: Das Verhalten von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ nach der Injektion in den Kreislauf	28
IV. Diskussion	35
V. Zusammenfassung	45
VI. Literatur	46
VII. Anhang	50

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich die Ergebnisse von Blutvolumenbestimmungen mit Hilfe einer Plasma- und einer Erythrocytenmethode decken.

Das Interesse, eine Vorstellung über die Blutmenge im menschlichen Körper überhaupt zu gewinnen, reicht sehr weit zurück. Albrecht von HALLER (1760) sammelte das Blut von enthaupteten Verbrechern und fand Werte von 30 Pfund. Diese Art von Untersuchung wurde von WELCKER (1854) noch durch anschließende Ausspülung des Gefäßsystems erweitert. Im Gegensatz dazu griff VIERORDT (1854) zu einer indirekten Methode, indem er vor und nach einem Aderlaß die Erythrocytenkonzentration bestimmte. GREHANT und QUINQUAUD (1882) beluden die Erythrocyten durch Inhalation mit CO und verglichen die Konzentration der so markierten Erythrocyten vor und nach der Gasinfusion. Diese Methode wurde verfeinert durch PLESCH (1907), CHANG und HARROP (1926), SJÖSTRAND (1948) und HOPPER (1954). Von BEHRING (1911) versuchte auf Vorschlag von EHRLICH, die Blutmenge durch Injektion einer bekannten Menge von Tetanusantitoxin zu bestimmen, dessen Verdünnungsgrad er durch Neutralisation mit dem entsprechenden Toxin errechnete. Einen Farbstoff als Indikator verwandte zum erstenmal KOTTMANN (1906). KEITH, GERAGHTY und ROWNTREE (1915) führten das Vitalrot ein, LEE und WHIPPLE (1921) das Hämoglobin. Viel verwendet wurde auch das Kongorot, mit dem GRIESBACH (1928), HEILMEYER (1929) und SEYDERHELM (1932) arbeiteten. Der ohne Zweifel bis heute am meisten benutzte Stoff ist das Evansblue, von DAWSON, EVANS und WHIPPLE (1920) eingeführt.

HAHN (1938) bereicherte die Methodik mit einer ganz neuen Stoffklasse, nämlich den Isotopen, als er Erythrocyten mit Fe^{59} markierte. Ihm folgten HEVESY und ZEHRAN (1942) mit P^{32} , GIBSON (1946) mit J^{131} und STERLING und GRAY (1950) mit Cr^{51} , um nur die wichtigsten zu nennen.

In den zur Zeit gebräuchlichsten Methoden wird mit Kongorot Evansblue, J¹³¹-Serumalbumin, Fe⁵⁹, P³² und Cr⁵¹ gearbeitet. Dabei müssen folgende Möglichkeiten der Gesamtvolumenbestimmung unterschieden werden:

1. Messung des Plasmavolumens und Errechnung des Gesamtvolumens über den Hämatokrit,
2. Messung des Erythrocytenvolumens und Errechnung des Gesamtvolumens über den Hämatokrit,
3. getrennte Messung des Plasma- und Erythrocytenvolumens und Addition beider Werte und
4. direkte Messung des Gesamtvolumens.

Die Messung des P l a s m a v o l u m e n s stößt auf beträchtliche Schwierigkeiten und wirft viele Fragen auf. Denn sämtliche ins Plasma eingeführte Stoffe verteilen sich nicht nur im Plasma, sondern nehmen auch an den gesamten Austauschvorgängen teil, wie weiter unten noch ausführlich dargestellt wird. Das bedeutet, daß zu zwei verschiedenen Zeiten zwei verschiedene Konzentrationen des Stoffes im Plasma gemessen werden. Diese Konzentrationen nehmen mit der Zeit, sobald die völlige Durchmischung im Kreislauf erreicht ist, ab. Trägt man die Werte verschiedener Zeiten in ein Koordinatensystem ein, kann die Konzentration des injizierten Stoffes zur Zeit Null extrapoliert werden.

Einige Autoren (AUST et al., BROWN et al., CHAUDHURI et al. DEGWITZ et al., HICKS et al., HORST und TINSCHERT, McCORD, NICHOLSON, PRITSCHART et al., REIN, SCHMIDT et al., SCHRÖDER und BÖRNER, SCHULTZ et al., SEED et al., SPÜHLER et al., WOLLHEIM et al. (131) und WOLLHEIM und SCHNEIDER (132)) extrapolierten nicht, sondern glaubten, die Konzentration ihres Indikator aus einem einzigen Zeitpunkt zur Berechnung des Plasmavolumens berechnen zu können. Dieser Zeitpunkt schwankt aber sehr bei verschiedenen Autoren, auch in der Versuchsreihe desselben Autors (McCORD: 10 bis 20 min; WOLLHEIM: 4 bis 10 min (131); WOLLHEIM: 4 bis 10 min (132)). Die Konzentrationen verschiede-

ner Zeitpunkte können aber nicht gleiche Volumina liefern, zumindest keine vergleichbaren. Diese Autoren haben daraus geschlossen, daß es eine "schnell bewegliche" und eine "langsam bewegliche" Plasmamenge gibt. Beide zusammen würden durch Extrapolation erfaßt werden. Die schnell bewegliche Plasmamenge oder die daraus errechnete "aktive Blutmenge" (WOLLHEIM (131)) kann aber immer nur so groß sein, wie es gerade der jeweiligen Konzentration des injizierten Stoffes im Plasma entspricht.

Es sei hier gleich angefügt, daß diese Untersuchungen von anderen Autoren (HEILMEYER et al. (42), HOFFMANN et al. (48), NYLIN (80), SAMET et al., SJÖSTRAND (107), VENRATH et al., VEREL (122)), die auch andere Methoden benutzten, nicht bestätigt werden konnten, wie weiter unten ausführlich dargelegt wird.

Nun gibt es viele Plasmamethoden, d. h. Stoffe, die ins Plasma injiziert werden und deren Konzentration darin nach der Durchmischung bestimmt wird. Mehrere Autoren wandten in Simultanversuchen zwei verschiedene Plasmamethoden an. In vielen Fällen erhielten sie übereinstimmende Ergebnisse (BRADY et al., CRISPELL, FREIREICH et al., INKLEY et al., MACKENZIE et al., SCHULTZ et al., YARNUM, ZISSLER et al.). Einigemal wichen aber die Werte der einzelnen Methoden voneinander ab mit Differenzen von 5,3 % (FRANKS und ZIZZA (28)), 6 bis 9 % (JAENIKE et al.), 10 % (AUST et al.). Bei zwei anderen Autoren war nur vermerkt, daß die eine Methode höhere Ergebnisse geliefert hatte (STORAASLI et al., VEREL (123)). Diese Differenzen führten zu Begriffen wie Albuminraum (FRANKS (28), JAENIKE), Evansblueraum (FRANKS (28)) und Dextranraum (JAENIKE). Jedenfalls bestehen Hinweise dafür, daß sogar zwischen den Plasmamethoden Unterschiede auftreten können. Die Literaturangaben haben wir in Tabelle 1, Seite 8 zusammengefaßt.

Für einige Stoffe wurden bereits Ursachen entdeckt, die zu einer Konzentrationsminderung im Plasma führen. Das RES zeigt eine große Fähigkeit, den Farbstoff T 1824 zu adsorbieren

(GREVE und HAMILTON, HYMAN et al., MATHER et al., REMMER (95, 96, 97)); auch wandert Evansblue in die Lymphe ab (FERREBEE et al.). J^{131} wird nach der Injektion ins Plasma vermehrt in der Schilddrüse gefunden (AUST et al.). Das dreiwertige Cr^{51} wird von den Erythrocyten (FRANK, GRAY und FRANK (33)) oder von anderen Geweben (TALA et al.) adsorbiert. Alle diese Erscheinungen sind aber variabel; sie können nicht als Konstante in die Rechnung eingeführt werden.

Viele Forscher bestimmten mit einer Plasma- und Erythrocytenmethode das Blutvolumen. Dabei zeigte sich, daß je nach Berechnung über das Plasmavolumen oder das Erythrocytenvolumen zum Teil erhebliche Differenzen im Gesamtblutvolumen entstanden. Ein größeres Volumen über die Plasmamethode fanden BARNES et al., CHAPLIN et al. (13), DONOHUE et al., FUNKHOUSER et al., HELLMANN et al., HEVESY et al. (46), HOFFMANN et al. (49), LEWIS et al., MEENELY et al., NACHMANN et al., REEVE (89), SMITH (110, 111), WASSERMANN et al. Eine Zusammenstellung der Literatur findet sich in Tabelle 2, Seite 9.

Die Methoden, bei denen das Gesamtvolumen über das E r y -
t h r o c y t e n v o l u m e n bestimmt wird, haben gegenüber den Plasmamethoden den Vorteil, daß sie über einen, wenn auch begrenzten Zeitraum eine gewisse Konstanz der Werte besitzen (GRAY und STERLING, GRAY und FRANK, HOFFMANN et al. (48), NYLIN (82), NYLIN und HEDLUND, STERLING und GRAY). Doppelbestimmungen mit Erythrocytenmarkierung ergaben auch keine oder nur gering voneinander abweichende Werte (DONOHUE et al., MOLLISON und VEALL, NYLIN und HEDLUND). Einzig die Markierung mit CO lieferte Werte, die 16 bis 40 % höher lagen (HEVESY et al. (46), HOPPER et al.). Untersuchungen stellten heraus, daß sich das CO an Hb-ähnliche Substanzen bindet und deswegen unkontrollierbar aus dem Kreislauf verschwindet (BARNES et al., COURTICE und GUNTON, HEVESY et al. (46), HOPPER et al., MOLLISON (76)). Varianten können z. B. bei Splenomegalien und Polycythämien durch anomale Durchmischungszeiten hervorgeru-

fen werden (FUDENBERG et al., HEILMEYER und RIEMSCHEIDER, TIZIANELLO et al., VEREL (122)). Die Literatur ist in Tabelle 3, Seite 10 zusammengefaßt.

Sowohl bei den Erythrocyten- als auch bei den Plasmamethoden wird mit Hilfe des Hämatokrits auf das Gesamtvolumen geschlossen. Es soll gleich ausgeführt werden, welche Variationsmöglichkeiten es hierbei gibt. Zwei Probleme schälten sich heraus:

1. Das methodische Problem.

Die Hämatokritmessung im Hämatokritröhrchen führt zu zu großen Werten, da zwischen den Erythrocyten Plasma, das sog. trapped plasma, zurückbleibt (ANDERSON et al., BARNES et al., CHAPLIN et al. (13, 14), EBAUGH et al., JACKSON et al., McLAIN et al., MOLLISON (75), OWEN et al., VAZQUES et al., VEREL (122), WASSERMANN et al.). Die von den einzelnen Autoren angegebenen Werte schwanken dabei erheblich zwischen 0,5 und 6 %. Einigkeit herrscht bei diesen Autoren nur darüber, daß das trapped plasma mit dem Hämatokrit zunimmt und mit der Zentrifugationsgeschwindigkeit und -dauer abnimmt (EBAUGH et al., CHAPLIN et al. (13)). HEILMEYER konnte aber bereits 1933 zeigen, daß bei genügend hoher Zentrifugationsgeschwindigkeit die Farbe der Erythrocytensäule in Lachsfarben übergeht. Diese Erscheinung deutete er wie schon KOEPPE (1905) so, daß sich die Erythrocyten zu Sechsfächern umgebildet hatten und sich so lückenlos aneinanderpressen konnten. WINTROBE bestätigte dies (1958) und gab die Zentrifugationskraft mit $2260 \times G$ an, durch die der lachsfarbene Zustand erzielt werden konnte.

2. Das biologische Problem.

Die meist größeren Volumina der Plasmamethoden bei Simultanversuchen mit einer Plasma- und einer Erythrocytenmethode führten viele Forscher zu dem Schluß, daß der Hämatokrit in den verschiedenen Gefäßsystemen unterschiedlich sei und der Gesamtkörperhämatokrit, der body-Hk, nicht dem des venösen Blutes entspreche, sondern kleiner sei

(CAMPELL et al., CHAPLIN et al. (13), GIBSON et al., HICKS et al., HUGGINS et al., LAWSON et al., MOLLISON (75), NACHMANN et al., SAMET et al., SCHREIBER et al., STRUMIA et al. (115), VEREL (123), WADSWORTH, ZAK et al.). Sie errechneten den body-Hk nach der Formel $\frac{EV}{EV + PV}$. Die Division des body-Hk durch den venösen Hämatokrit ergab einen Faktor, mit dem multipliziert der venöse Hämatokrit zum reduzierten Hämatokrit wurde. Dieser Korrektionsfaktor liegt bei den einzelnen Autoren zwischen 0,89 und 0,98. Für ein Einzelorgan, nämlich die Niere, zeigte PAPPENHEIMER, daß der intrarenale Hämatokrit nur die Hälfte des arteriellen und venösen Nierenhämatokrits betrage. Nach COMINSKY et al. befindet sich der größte Teil des Blutes in den kleinen Gefäßen. In den Lebersinus betrage der Hämatokrit 69. LILIENFELD wies demgegenüber nach, daß der Hämatokrit im Blut des kleinen Kreislaufes nicht verschieden sei von dem des peripheren arteriellen Blutes.

Einige andere Autoren (HORST und TINSCHERT, WOLLHEIM (131, 132)) konnten ebenfalls in Simultanversuchen mit einer Plasma- und einer Erythrocytenmethode keinen Unterschied zwischen Gesamtkörperhämatokrit und dem venösen Hämatokrit feststellen. EIFERT und NICHOLSON behaupteten sogar, der kapillare, arterielle und venöse Hämatokrit seien identisch.

G e t r e n n t e M e s s u n g von Erythrocyten- und Plasmavolumen und Addition beider Werte bevorzugten die Autoren, die einen Korrektionsfaktor des Hämatokrits für zu unsicher hielten (HELLMANN et al., HOFFMANN et al. (49), WADSWORTH). Nach ihrer Meinung kann man das wahre Blutvolumen nur durch Addition von Erythrocyten- und Plasmavolumen erhalten, die getrennt gemessen wurden.

Einen anderen Weg, den Fragen, die im Zusammenhang mit dem Hämatokrit stehen, aus dem Wege zu gehen, beschritten die Autoren, die auf die direkte Weise das G e s a m t v o l u m e n bestimmten. Sie verwendeten dazu Ferrigen (PORAT), Insulin (LEVINA) und die CO-Markierung von Hämoglobin (KARLBERG et al.).

Für die vorliegende Arbeit ergab es sich, zwei Fragen zu untersuchen:

1. Ist es berechtigt, das Plasmavolumen aus einer einzigen Abnahmezeit zu berechnen?
2. Inwieweit erfolgt eine Adsorption markierter Plasmastoffe an die Erythrocyten?

Doppelbestimmung mit zwei
Plasmamethoden

Autor	Zahl der Fälle	Methode		Differenz*
		a	b	
Storaasli 1950	15	T 1824	J ¹³¹	T 1824 höher***
Crispell 1950	20	T 1824	J ¹³¹	± 0
Aust 1951	8	T 1824	J ¹³¹	+ 10 % (0 bis 20 %)
Zissler 1952	24	T 1824	Trypan	± 0
Brady 1953	19	T 1824	J ¹³¹	± 0
Schultz 1953	28	T 1824	J ¹³¹	+ 2 %
Inkley 1955	63	T 1824	J ¹³¹	- 1 %
Jaenike 1956	10 13	J ¹³¹	Dextran	+ 6 % (Normal-P.) + 9,7 % (Herzkr.P.)
Tala 1956	12 11	J ¹³¹	Cr ⁵¹ Cl ₃	Cr ⁵¹ Cl ₃ höher*** (getrennte Best.)
Freireich 1957	52	T 1824	Trans- ⁵⁹ ferrin	± 3 %
Verel 1958	**	T 1824	Dextran	T 1824 höher***
Franks 1958	12	T 1824	J ¹³¹	+ 5,3 %
Yarnum 1959	10	T 1824	J ¹³¹	± 0
Mackenzie 1959	14	T 1824	Imferon	+ 3 %

Tab. 1

- * Methode b als 100 % gesetzt
 ** Zahl der Fälle nicht angegeben
 *** keine näheren Angaben

Doppelbestimmung mit
einer Plasma- und Erythrocytenmethode

Autor	Zahl der Fälle	Vergl. Größe	Methode		Differenz*
			Plasma	Ery	
Smith 1921	14	BV	BVR	CO	+ 25 %
Smith 1925	6	BV	BVR	CO	+ 19 %
Hevesy 1943	8	EV	T 1824	P ³²	+ 17 %
			T 1824	CO	- 22 %
Gibson 1946	40	EV	T 1824	Fe ⁵⁹	+ 15 %
Meenely 1947	28	EV	T 1824	Fe ⁵⁹	+ 12 %
Barnes 1948	20	EV	T 1824	Ashby	+ 13 %
Courtice 1949	20	BV	T 1824	CO	- 3 %
Reeve 1949	13	BV	T 1824	P ³²	+ 17 %
Nachmann 1950	40	BV	T 1824	P ³²	+ 20 %
Wassermann 1951	**	BV	T 1824	P ³²	+ 6 %
Berson 1952	21	BV	J ¹³¹	P ³² K ⁴²	+ 10 %
Horst 1952	24	BV	T 1824	P ³²	± 0 %
Lewis 1952	32	BV	T 1824	P ³²	+ 21 %
Brady 1953	25	BV	T 1824 J ¹³¹	P ³²	P < J < T***
Chaplin 1953	28	BV	T 1824	P ³²	P < T***
Hellmann 1954	25	BV	J ¹³¹	P ³²	+ 8 %
Funkhouser 1954	20	BV	J ¹³¹	Cr ⁵¹	Cr < J***
Donohue 1955	29 34	BV	T 1824 T 1824	Cr ⁵¹ P ³²	+ 10 % + 9 %
Wollheim 1958	131 54	BV	T 1824 T 1824	Cr ⁵¹ P ³²	± 0 % ± 0 %
Hoffmann 1958	26	BV	Fe ⁵⁹	Cr ⁵¹	+ 21,5 %
Strumia 1956	19	BV	T 1824	Cr ⁵¹	± 5 %

Tab. 2

- * Erythrocytenmethode als 100 % gesetzt
 ** Zahl der Fälle nicht angegeben
 *** keine näheren Angaben

Doppelbestimmung mit
zwei Erythrocytenmethoden

Autor	Zahl der Fälle	Methode		Differenz
		a	b	
Hevesy 1943	19	P ³²	CO	CO 40 % höher
Hopper 1954	35	Cr ⁵¹	CO	CO 16 % höher
Mollison 1955	14	Cr ⁵¹	P ³²	± 2,5 %
Donohue 1955	18	Cr ⁵¹	P ³²	± 3 %
Nylin 1958	6	Cr ⁵¹	Th B	± 0 %

Tab. 3

II. Methodik

Blutvolumenbestimmung durch Markierung von Erythrocyten mit Cr^{51} -Chromat.

Zur Erythrocytenmarkierung haben wir das radioaktive Natriumchromat $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ verwendet, das uns das Radiochemical Centre Amersham, England, in steriler isotonischer Lösung lieferte. Das Chrom sendet bei einer Halbwertszeit von 27,8 Tagen eine gamma-Strahlung von 0,325 MeV aus.

Die Erythrocyten wurden mit dem Isotop direkt markiert. Dabei gingen wir nach GRAY und STERLING (35) folgendermaßen vor:

Den Versuchspersonen wurden 50 bis 80 ccm Blut entnommen und über ein Abnahmegerät steril in eine Biotest-Vakuumflasche mit einem Dextrose-Citratgemisch geleitet. $50\text{ }\mu\text{C}$ Cr^{51} -Chromat, die zuvor mit 3 bis 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung durch 30 min Kochen sterilisiert worden waren, wurden in die Flasche injiziert, die dann 45 min bei 37°C im Brutschrank inkubiert wurde. Nach dieser Zeit waren etwa 90 % der zugegebenen Aktivität in die Erythrocyten übergegangen. Die restliche im Plasma noch vorhandene Aktivität wurde durch dreimaliges Waschen mit kalter physiologischer Kochsalzlösung größtenteils entfernt. Der Waschvorgang wurde bei Zimmertemperatur folgendermaßen durchgeführt:

Nach der Inkubation der Aktivität wurde das Blut in der Flasche 10 min lang bei 1400 U/min zentrifugiert, das Plasma steril mit einer Hohlneedle abgesaugt und sterile kalte physiologische Kochsalzlösung so viel als möglich zugegeben. Erythrocyten und Kochsalzlösung wurden durch mehrmaliges Wenden der Flasche gemischt. Dieser Vorgang mit Zentrifugieren, Absaugen, Nachfüllen von Kochsalzlösung und Mischen wurde noch zweimal wiederholt. Nach Abheben des letzten Überstandes hatte die Lösung aus Erythrocyten und Kochsalzlösung einen Hämatokrit um 70.

Mit einer heparinisierten Spritze wurden der VP 5 ccm Blut entnommen, das den Nullwert E_0 liefern sollte. Durch dieselbe Nadel wurde eine genau bestimmte Menge markierter Erythrocyten rasch injiziert. Am anderen Arm wurden mit heparinisierten Spritzen im Mittel nach 7 und 17 min, also nach vollständiger Durchmischung im Kreislauf, je 5 ccm Blut entnommen. Der Wert der zweiten Entnahme, E_{17} , diente nur als Kontrolle des ersten, der mit E_7 bezeichnet wurde.

Vom Blut jeder Spritze wurden zwei Wintrobe-Hämatokritröhrchen gefüllt, die eine Stunde bei 3500 U/min zentrifugiert wurden. Der Überstand wurde möglichst scharf abpipettiert, der Hämatokrit abgelesen und die Erythrocytensäule im Bohrloch eines "1000 Scaler" gemessen. Falls ein Hämatokrit über 50 zu erwarten war, wurden die Hämatokritröhrchen nur halb gefüllt, da die Impulszählung nur zwischen Hämatokritbereichen 0 bis 65 genaue Werte ergab.

Mit den markierten gewaschenen Erythrocyten wurden drei Hämatokritröhrchen halb gefüllt und im Bohrloch gemessen. Die Werte ergaben den Standard St_E .

Das Erythrocytenvolumen errechnete sich aus dem Quotienten der injizierten Impulsmenge und der erhaltenen Impulsmenge pro ccm Erythrocyten nach der Verteilung im Kreislauf.

$$EV = \frac{\text{Impulsmenge der injizierten Erythrocyten}}{\text{Impulsmenge/ccm der Erythrocyten im Kreislauf}}$$

Die injizierte Impulsmenge war das Produkt aus der Anzahl der injizierten ccm gewaschener markierter Erythrocyten und - nach Abzug des Leerwerts des Meßsystems - der Impulsmenge des doppelten Standardhämatokrits; doppelt deswegen, weil nur ein halbgefülltes Röhrchen gemessen wurde.

Die Impulsmenge pro ccm Erythrocyten im Kreislauf erhielt man aus der Differenz E_7/E_{17} und E_0 , die über den Hämatokrit auf einen ccm geballter Erythrocyten umgerechnet wurde.

Das Totalvolumen wurde über den nicht reduzierten venösen

Hämatokrit aus dem Erythrocytenvolumen errechnet.

Die jeweiligen Hämatokrite waren Mittelwerte aus sechs Werten (je zweimal E_0 , E_7 und E_{17}), die Impulszahlen waren Mittelwerte aus je zwei Werten bei den einzelnen Abnahmezeiten bzw. aus drei Werten beim Standard.

2. Blutvolumenbestimmung durch Markierung des Plasmas mit Cr^{51} -Chlorid.

Zur Plasmamarkierung wurde das dreiwertige radioaktive Chromchlorid $Cr^{51}Cl_3$ verwendet, das vom Radiochemical Centre Amersham, England, in unsteriler isotonischer Lösung geliefert wurde. In einem modifizierten Verfahren nach FRANK und GRAY gingen wir folgendermaßen vor:

Mit einer heparinisierten Spritze wurden der VP 5 bis 8 ccm Blut entnommen, das den Nullwert P_0 liefern sollte. Durch dieselbe Nadel wurde eine genau bestimmte Menge Standardlösung, 50 bis 100 μC Cr^{51} -Chlorid in etwa 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung, die miteinander durch 30 min Kochen sterilisiert worden waren, rasch injiziert. Es folgten drei Entnahmen mit heparinisierten Spritzen von je 10 ccm Blut am anderen Arm, im Mittel 3 min, 8 min und 18 min nach der Aktivitätsinjektion. Das Blut wurde in Reagenzgläser umgefüllt, die 15 min bei 3500 U/min zentrifugiert wurden. Das Plasma wurde abpipettiert und von jeder Probe zwei Wintrobe-Hämatokritröhrchen halb gefüllt und im Bohrloch gemessen. Sie ergaben die Werte P_3 , P_8 und P_{18} . Vom Rest der Standardlösung wurden drei Hämatokritröhrchen halb gefüllt und ebenfalls im Bohrloch gemessen. Sie ergaben die Werte St_P .

Das Plasmavolumen ergab sich aus dem Quotienten von 98 % der injizierten Impulsmenge und der auf die Nullzeit extrapolierten Impulsmenge pro ccm Plasma.

$$PV = \frac{\text{Impulsmenge der injizierten Standardlösung minus 2 \%}}{\text{Impulsmenge/ccm Plasma auf die Nullzeit extrapoliert}}$$

Die injizierte Impulsmenge war das Produkt der Anzahl der injizierten ccm und - nach Abzug des Leerwerts des Meßsystems - der Impulsmenge eines halben Hämatokritröhrchens. Die zwei % mußten nach FRANK und GRAY als Verlust an die Erythrocytenoberflächen abgezogen werden.

Die auf die Nullzeit extrapolierte Impulsmenge erhielt man dadurch, daß die Werte der Abnahmen P_3 , P_8 und P_{18} auf ein semi-logarithmisches Koordinatensystem nach Abzug von P_0 aufgetragen, die Punkte miteinander verbunden wurden und die Kurve graphisch auf die Nulllinie verlängert wurde. Der Schnittpunkt mit dieser Linie ergab die auf die Nullzeit extrapolierte Impulsmenge P_{ex} .

Das Gesamtvolumen wurde aus dem Plasmavolumen mit Hilfe des nicht reduzierten venösen Hämatokrits errechnet.

Die Impulszahlen waren Mittelwerte aus je zwei Werten bei den einzelnen Abnahmezeiten bzw. aus drei Werten beim Standard.

3. Blutvolumenbestimmung durch Markierung des Plasmas mit J^{131} -Serumalbumin.

Zur Markierung des Plasmas wurde das vom Radiochemical Centre Amersham, England, hergestellte dialysierte, bereits sterilisierte Radio-Iodinated Serum Albumin (RISA) verwendet. Das albumingebundene J^{131} hat eine Halbwertszeit von 8,0 Tagen und sendet eine beta-Strahlung von 0,605 MeV und eine gamma-Strahlung von 0,637 MeV aus. Wir gingen folgendermaßen vor:

Mit einer heparinisierten Spritze wurden der VP 5 bis 8 ccm Blut entnommen; das abzentrifugierte Plasma sollte den Nullwert P_0 liefern. Durch dieselbe Nadel wurden 25 bis 50 μ C J^{131} -Serumalbumin in einer genau bestimmten durch 30 min Kochen sterilisierten physiologischen Menge Kochsalzlösung rasch injiziert. Etwa 5 ccm Standardlösung sollten in der Spritze verbleiben. Das Serumalbumin wurde bereits steril geliefert; mit einer Tuberkulinspritze wurde die erforderliche Menge an Aktivität durch

den Konus der Injektionsspritze in diese injiziert und mit der darin befindlichen kalten sterilen Kochsalzlösung vermischt.

Am anderen Arm wurden im Mittel 7 min, 13 min und 19 min nach der Aktivitätsinjektion je 10 ccm Blut mit heparinisierten Spritzen entnommen. Das Blut wurde in Reagenzgläser umgefüllt, die 15 min bei 3500 U/min zentrifugiert wurden. Das Plasma wurde abpipettiert und von jeder Entnahme je ein ccm in zwei Reagenzgläsern im Bohrloch gemessen. Die Werte ergaben je nach Abnahmezeit P_0 , P_7 , P_{13} und P_{19} .

Nach Abzug von P_0 wurden die Impulszahlen der einzelnen Abnahmezeiten in ein semilogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, die Punkte miteinander verbunden und die Kurve graphisch auf die Nulllinie verlängert. Der Schnitt mit dieser Linie ergab den extrapolierten Wert P_{ex} .

Den Standard gewann man dadurch, daß aus der Spritze nach Herausziehen des Kolbens je ein ccm in drei Reagenzgläser pipettiert wurde, die im Bohrloch gemessen wurden. Es durfte höchstens 1 : 5 oder 1 : 10 verdünnt werden, da sonst zuviel Aktivität an den Glaswänden hängenblieb und nicht mehr erfaßt würde, so daß die Berechnung des Volumens ungenau würde (REEVE (90, 91), FRANKS und REEVE, FRANKS und ZIZZA).

Das Plasmavolumen errechnete sich aus dem Quotienten der injizierten Impulsmenge und der Impulsmenge pro ccm Plasma zur Nullzeit.

$$PV = \frac{\text{injizierte Impulsmenge}}{\text{Impulsmenge/ccm Plasma auf Nullzeit extrapoliert}}$$

Das Totalblutvolumen wurde über den nicht reduzierten venösen Hämatokrit aus dem Plasmavolumen errechnet.

Die Impulszahlen waren wiederum Mittelwerte aus je zwei Werten der verschiedenen Abnahmezeiten bzw. aus drei Werten beim Standard.

4. Blutvolumenbestimmung durch Markierung der Erythrocyten mit Cr^{51} -Chromat und des Plasmas mit Cr^{51} -Chlorid bzw. J^{131} -Serumalbumin.

Die Doppelmarkierung erfolgte zeitlich so, daß zuerst die Biotest-Vakuumflasche für die Erythrocytenmethode gefüllt wurde und dann 5 bis 8 ccm Blut für P_0 der Cr^{51} -Chlorid- bzw. J^{131} -Serumalbuminmethode entnommen wurden. Durch dieselbe Nadel wurde dann die Standardlösung der jeweiligen Plasmamethode injiziert und diese wie oben beschrieben durchgeführt. Nach Abschluß der Plasmamethode wurden die markierten gewaschenen Erythrocyten injiziert und diese Methode wie oben angegeben beendet. Im trapped plasma noch eventuell vorhandene Aktivität der Plasmamethode wurde mit E_0 abgezogen.

5. Spezielle Methodik zur Bestimmung der Haftfähigkeit von Cr^{51} -Chlorid an der Oberfläche der Erythrocyten.

Von jeder Entnahme der Plasmamethode mit Cr^{51} -Chlorid, also von P_0 , P_3 , P_8 und P_{18} wurden etwa 10 ccm Blut benötigt. Davon wurden je zwei Wintrobe-Hämatokritröhrchen gefüllt und eine Stunde bei 3500 U/min zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde möglichst vollständig abgehoben und in je ein zweites Hämatokritröhrchen überpipettiert. Alle Röhrchen wurden im Bohrloch gemessen. Die Erythrocytensäulen ergaben die Werte E_{u0} , E_{u3} , E_{u8} und E_{u18} (u = ungewaschen). Die Impulse, die sich im Plasmaüberstand befanden, der nicht abgehoben werden konnte, - es waren etwa zwei Hämatokrit-Einheiten - wurden aus den entsprechenden P_0 , P_3 , P_8 und P_{18} -Werten errechnet und von E_{u0} , E_{u3} usw. abgezogen. Vier ccm Blut jeder Entnahme wurden in Reagenzgläser gefüllt und 15 min bei 3500 U/min zentrifugiert. Der obere Rand des Plasmaüberstandes wurde nach dem Zentrifugieren außen am Glas deutlich und genau gekennzeichnet. Danach wurde das Plasma abpipettiert. Möglichst viel kalte physiologische

Kochsalzlösung wurde zu den Erythrocyten zugegeben. Durch Wenden der Gläser wurden Erythrocyten und Kochsalzlösung miteinander vermischt und diese Suspension erneut zentrifugiert. Der Überstand wurde wieder abgehoben. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Nachdem dann der letzte Überstand abgehoben war, wurde mit physiologischer Kochsalzlösung genau bis zur Markierung aufgefüllt und gut gemischt. Mit dem so gewaschenen Blut jeder Probe wurden je zwei Hämatokritröhrchen gefüllt und diese eine Stunde bei 3500 U/min zentrifugiert und nach Abheben des Überstandes im Bohrloch gemessen. Sie ergaben die Werte E_{g0} , E_{g3} , E_{g8} und E_{g18} (g = gewaschen). Der Hämatokrit mußte mit dem der ungewaschenen Proben übereinstimmen.

Insgesamt wurden an 40 Personen Bestimmungen mit der Cr^{51} -Chromat- und der Cr^{51} -Chloridmethode und an 14 Personen Bestimmungen mit der Cr^{51} -Chromat- und der J^{131} -Serumalbuminmethode durchgeführt. Infolge des apparativen und technischen Aufwandes konnten Fehler nicht immer ausgeschlossen und damit nicht sämtliche Fälle ausgewertet werden. Die Anzahl der verarbeiteten Fälle ist jeweils in den Kapiteln und Tabellen angegeben.

Die Signifikanzberechnung erfolgte nach FISCHER-STUDENT. Die erhaltenen Werte sind im Anhang beigefügt. Im Text bzw. in den Tabellen wurde

$P < 0,05$ mit +

$P < 0,01$ mit ++

$P < 0,001$ mit +++

versehen.

III. Ergebnisse

Kapitel 1

Bedeutung der Abnahmezeiten bei der Plasmavolumenbestimmung

A) Bestimmung des Plasmavolumens durch einmalige Blutentnahme:

Wir betrachteten zunächst die einzelnen Punkte, die sich aus der Plasmavolumenbestimmung mit Cr^{51} -Chlorid ergaben. Die Punkte entsprachen den verschiedenen Abnahmezeiten. Die Mittelwerte für die einzelnen Abnahmezeiten wurden in Abb. 1 als PV_I , PV_{II} und PV_{III} eingetragen. Ganz allgemein konnte bemerkt werden, daß bei späteren Abnahmezeiten die Werte abfielen. Dieses Verhalten traf mit Ausnahme von drei Fällen (Nr. 4, 7, 11) ein, die deswegen nicht verwertet wurden.

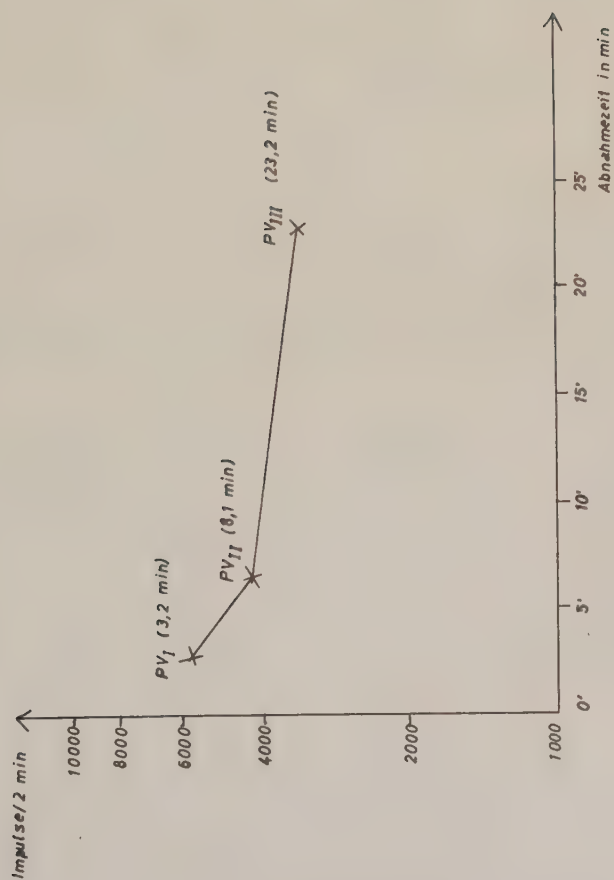
Bestimmten wir aus den einzelnen Punkten die Volumina, wie es die in der Einleitung erwähnten Autoren taten, wurde beim ersten Blick auf die Kurven klar, daß sich verschiedene Werte ergeben mußten.

Die Mittelwerte der Gesamtblutvolumina betrugen dabei errechnet aus

	mittlere Abnahmezeit	Zahl der Fälle	Volumen in ccm	$\bar{G}_{\bar{x}}$
PV_I	3,2 min	35	13 298	± 1641
PV_{II}	8,1 min	35	46 690	± 6203
PV_{III}	23,2 min	35	146 192	

Tab. 4

Dieselben Untersuchungen führten wir auch mit J^{131} -Serumalbumin durch. Hier ergab sich für die verschiedenen Abnahmezeiten ein nur geringer Abfall. Wegen der für die einzelnen Punkte unterschiedlichen Anzahl der verarbeiteten Fälle mußten verschiedene Gruppen gebildet werden. Die Mittelwerte der Gesamtblutvolumina aus den einzelnen Punkten sind in Tab. 5 zusammengestellt.



	mittlere Abnahmezeit	Zahl der Fälle	Volumen in ccm	$\bar{G}_x$ (PV _{II} -PV _I) bzw. (PV _{III} -PV _{II})
Gruppe A				
PV _I	6,6 min	10	4670	345 ++
PV _{II}	13,7 min	10	5015	
Gruppe B				
PV _I	6,9 min	7	4597	272 ++
PV _{II}	12,6 min	7	4871	181 ++
PV _{III}	18,9 min	7	5052	
Gruppe C				
PV _I	7,0 min	2	3726	
PV _{II}	12,5 min	2	4013	
PV _{III}	19,0 min	2	4146	
PV _{IV}	150,0 min	2	4601	

Tab. 5

Mittelwerte der Gesamtblutvolumina errechnet aus den
verschiedenen Abnahmezeiten der J¹³¹-Serumalbuminmethode

Zunächst erschienen die Differenzen zwischen den Werten der einzelnen Abnahmezeiten im Vergleich zu denen der Cr^{51} -Chloridmethode nicht sehr erheblich zu sein. Die genauere Berechnung deckte jedoch in Gruppe A und Gruppe B eine Signifikanz aller Werte mit einem $P < 0,01$ auf (s. Tab. 16 im Anhang).

B) Bestimmung des Plasmavolumens durch mehrmalige Blutentnahme:

Betrachteten wir nunmehr den Verlauf der Kurven, die wir mit der Cr^{51} -Chloridmethode erhielten, sahen wir, daß nur in zwei Fällen von 35 die von FRANK und GRAY geforderte Gerade entstanden war. Bei allen übrigen lagen die Punkte der einzelnen Abnahmezeiten nicht auf einer solchen. In 31 Fällen verlief die Kurve zwischen Punkt II und Punkt III flacher als zwischen Punkt I und Punkt II, in zwei Fällen steiler.

Daraus erhob sich die Frage, welcher Teil der Kurve zur Extrapolation verlängert werden sollte. Denn es war ersichtlich, daß die aus den flacheren Endteilen der Kurven extrapolierten Volumina größer würden als die aus dem ersten steileren Stück. Nahm man zur Extrapolation den ersten Teil der Kurven mit steilerem Anfangsstück, ergab sich als Mittelwert

PV _{I-II}	(33 Fälle)	7137 ccm $\pm$ 904
--------------------	------------	--------------------

Extrapolierten wir aus dem zweiten Teil derselben Kurven, erhielten wir als Mittelwert

PV _{II-III}	(33 Fälle)	21 493 ccm $\pm$ 4111
----------------------	------------	-----------------------

Bei den zwei Kurven mit steilerem Endstück ergab sich wie zu erwarten das umgekehrte Verhältnis. Wir erhielten als Mittelwerte

PV _{I-II}	(2 Fälle)	22 450 ccm
PV _{II-III}	(2 Fälle)	4 464 ccm

Auch bei Begradigung der Kurven würden die Volumina noch wesentlich höher liegen, als es den Normalwerten entspräche.

Unter den 7 Kurvenbildern der J¹³¹-Serumalbuminmethode fand sich zwar nur eine einzige Gerade, jedoch war der Knick weder

zu einem flacheren noch zu einem steileren Endstück stark ausgeprägt. Errechneten wir aus dem ersten Teil der Kurven durch Extrapolation die Volumina, erhielten wir als Mittelwert aus

$$PV_{I-II} \quad (7 \text{ Fälle}) \quad 4300 \text{ ccm} \pm 355$$

Nahmen wir den zweiten Teil der Kurven, ergaben sich aus

$$PV_{II-III} \quad (7 \text{ Fälle}) \quad 4466 \text{ ccm} \pm 430$$

In zwei Fällen konnten wir noch das Volumen aus einem Kurvenstück zwischen PV_{III} (Abnahmezeit 19 min) und PV_{IV} (Abnahmezeit 150 min) extrapolieren. Wir erhielten folgende Mittelwerte

$$PV_{I-II} \quad 3409 \text{ ccm}$$

$$PV_{II-III} \quad 3827 \text{ ccm}$$

$$PV_{III-IV} \quad 4103 \text{ ccm}$$

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei der Cr^{51} -Chloridmethode auch mit der Extrapolationsmethode schwierig ist, vernünftige Plasmavolumina zu erhalten. Die Werte beider Ermittlungsarten bei der J^{131} -Serumalbuminmethode liegen zwar wesentlich näher zusammen, aber immer sind die extrapolierten Werte niedriger.

Bei den beiden untersuchten Plasmamethoden sind über die Zeit keine gleichen Werte zu erhalten, da prinzipiell immer eine zunehmende Verdünnung des Indikatorstoffes im Plasma eintritt.

K a p i t e l 2

Bestimmung des Erythrocytenvolumens

Im Vergleich zu dem vorhergehenden Kapitel seien die Untersuchungen, die mit der Markierung der Erythrocyten mit Cr^{51} -Chromat vorgenommen wurden, den eben aufgeführten gegenübergestellt.

Impulswerte der Erythrocyten nach Aktivitätszugabe

	nach 7 min	nach 17 min	Differenz
Nr. 1	3591	3622	+ 31
Nr. 3	5546	5538	- 8
Nr. 4	2637	2629	- 8
Nr. 5	11533	11350	- 183
Nr. 6	1464	1535	+ 71
Nr. 7	1056	1046	- 10
Nr. 8	1878	1909	+ 31
Nr. 9	4185	4294	+ 109
Nr. 10	6348	6384	+ 36
Nr. 11	2949	2834	- 115
Nr. 12	6995	6996	+ 1
Nr. 13	1194	1172	- 22
Nr. 14	2106	2093	- 13
Nr. 15	2604	2544	- 60
Nr. 16	4447	4445	- 2
Nr. 17	2323	2352	+ 29
Nr. 18	3692	3640	- 52
Nr. 19	2820	2791	- 29
Nr. 21	3659	3614	- 45
Nr. 22	3355	3388	+ 33
Nr. 24	3809	3851	+ 42
Nr. 25	3838	3859	+ 21
Nr. 26	2617	2625	+ 8
Nr. 27	3249	3198	- 51
Nr. 28	2454	2501	+ 47
Nr. 30	2103	2038	- 65
Nr. 32	2691	2625	- 56
Nr. 33	1869	1827	- 42
Nr. 34	3521	3563	+ 42
Nr. 35	3014	2919	- 95
Nr. 36	2485	2529	+ 44
Nr. 37	2409	2332	- 77
Nr. 38	726	779	+ 53
Nr. 39	927	910	- 17
Mittelwerte:	3238	3228	- 10

Tab. 6

Die mittleren Abnahmezeiten lagen für E_I bei 7 min und für E_{II} bei 17 min nach Zugabe der markierten Erythrocyten. Wie die Tab. 6 zeigt, ergab sich für 34 Fälle eine mittlere Abweichung von minus 10 Impulsen, die absolut bedeutungslos war. Die Abwanderung der Aktivität aus dem Kreislauf war also innerhalb der ersten 17 min so gering, daß die Volumenberechnung auch mit dem Wert einer einzigen Abnahmezeit erfolgen könnte. Damit decken sich die Ergebnisse anderer bereits in der Einleitung aufgeführter Autoren, die teilweise den Aktivitätsspiegel bis zu 24 Stunden verfolgt hatten und keinen signifikanten Abfall innerhalb dieses Zeitraumes feststellen konnten.

Jedenfalls unterscheidet sich die Methode der Erythrocytenmarkierung sehr wesentlich von den Plasmamethoden, da hier in verhältnismäßig langem Zeitraum keine Verdünnung und Konzentrationsminderung durch Abwanderung aus dem Kreislauf eintritt.

K a p i t e l 3

Vergleich der Blutvolumina bei unterschiedlicher Bestimmungsart

Wie wir in den vorausgegangenen Kapiteln gesehen haben, bestehen mehr oder weniger ausgeprägte Differenzen zwischen den verschiedenen Bestimmungsarten. Es soll jetzt eine systematische Untersuchung der einzelnen Werte erfolgen. Hierzu wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, wobei wir das Erythrocytenvolumen mit Cr^{51} -Chromat und das Plasmavolumen mit Cr^{51} -Chlorid bzw. J^{131} -Serumalbumin bestimmten.

Wir haben schon gesehen, daß man die Volumina sowohl aus den einzelnen Punkten der Abnahmezeiten als auch aus dem Kurvenverlauf durch Extrapolation errechnen kann. In den beiden Tabellen 7a und 7b stellten wir die verschiedenen Werte der Plasmamethoden denen der Erythrocytenmethode gegenüber. Diese wurde dabei stets als 100 % gesetzt.

Tab. 7a zeigte, daß sich bei der Cr^{51} -Chloridmethode die Prozentwerte sprunghaft von $\text{PV}_{\text{I-II}}$ zu $\text{PV}_{\text{II-III}}$ und noch mehr von PV_{I} über PV_{II} zu PV_{III} vergrößerten. Der beste Wert ($\text{PV}_{\text{I-II}}$) lag jedoch immer noch um 48 % über dem aus der Erythrocytenmethode gewonnenen Volumen.

Wesentlich anders verhielt es sich bei der Plasmamethode mit J^{131} -Serumalbumin. Auch hier wuchsen die Prozentwerte (Tab. 7b) von $\text{PV}_{\text{I-II}}$ über $\text{PV}_{\text{II-III}}$ zu $\text{PV}_{\text{III-IV}}$ und von PV_{I} über PV_{II} und PV_{III} zu PV_{IV} . Aber der Anstieg war keineswegs so sprunghaft, und die Werte kamen mit 97 % bei $\text{PV}_{\text{I-II}}$, 104 % bei $\text{PV}_{\text{III-IV}}$ und 102 % bei PV_{I} dem Wert der Erythrocytenmethode scheinbar recht nahe. Die Werte deckten sich sogar bei $\text{PV}_{\text{II-III}}$. Doch bewies die Tab. 7b ebenfalls deutlich, daß sowohl bei Extrapolation wie auch bei Volumenbestimmung aus den Abnahmezeiten die Werte mit der Zeit größer wurden.

TBV aus	Zahl der Fälle	ccm	%	TBV aus	Zahl der Fälle	ccm	%	$\overline{G_x}$ in %
EV	33	4821	100	PV I-II	33	7.137	148 ⁺⁺⁺	$\pm 12,1$
EV	33	4821	100	PV II-III	33	21.493	446	
EV	35	4872	100	PV I	35	13.298	272	
EV	35	4872	100	PV II	35	46.690	958	
EV	35	4872	100	PV III	35	146.192	3000	

Tab. 7a

Cr ⁵¹ -Chromat								
TBV aus	Zahl der Fälle	ccm	%	TBV aus	Zahl der Fälle	ccm	%	$\overline{G_x}$ in %
EV	7	4461	100	PV I-II	7	4.300	97	$\pm 8,4$
EV	7	4461	100	PV II-III	7	4.466	100	$\pm 21,9$
EV	2	3939	100	PV III-IV	2	4.103	104	$\pm 9,7$
EV	10	4584	100	PV I	10	4.670	102	$\pm 6,9$
EV	10	4584	100	PV II	10	5.015	109	$\pm 21,7$
EV	7	4461	100	PV III	7	5.052	113	$\pm 7,0$
EV	2	3939	100	PV IV	2	4.601	116	$\pm 23,9$

Tab. 7b

Gegenüberstellung der aus der Erythrocytenmethode mit Cr⁵¹-Chromat und der nach verschiedenen Berechnungsarten aus den beiden Plasmamethoden mit Cr⁵¹-Chlorid bzw. J¹³¹-Serumalbumin gewonnenen Gesamtblutvolumina

Wie auf Seite 22 dargestellt, können sich bei Extrapolation früherer oder späterer Kurvenabschnitte Differenzen von 700 ccm ergeben, was etwa 20 % entspricht. Tab. 5 auf Seite 20 enthält Differenzen zwischen PV_I und PV_{IV} von 900 ccm, was etwa 24 % entspricht.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei beiden Plasmamethoden die Impulswerte über die Zeit abfallen, sowohl bei der Berechnung aus den einzelnen Punkten als bei Extrapolation des früheren oder späteren Kurvenabschnittes. Während jedoch die Cr^{51} -Chloridmethode in keinem ihrer Ergebnisse zu befriedigen vermag, scheint die J^{131} -Serumalbuminmethode bei Extrapolation durchaus vergleichbare Werte zu bieten. Die Ergebnisse der Einzelpunktbestimmung sind vorsichtig zu bewerten, da die Mittelwerte doch rascher mit der Zeit ansteigen, d. h. den als 100 % gesetzten Wert der Erythrocytenmethode immer mehr übertreffen. Die hier bestehende scheinbare gute Übereinstimmung gilt aber nur für das Kollektiv, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß einmal je nach Extrapolation Differenzen auftreten und andererseits die Einzelwerte erheblich streuen, wie die σ_x - Abweichung zeigt.

Es erweist sich also klar, daß in Abhängigkeit von der Abnahmezeit für die Größe der Volumina bei der Cr^{51} -Chloridmethode erhebliche Differenzen bestehen. Bei der J^{131} -Serumalbuminmethode ist der Anstieg zwar nicht so ausgeprägt, aber doch in Gruppe A und Gruppe B von PV_I zu PV_{II} bzw. von PV_{II} zu PV_{III} deutlich signifikant.

K a p i t e l 4

Das Verhalten von Cr^{51} -Chlorid nach der Injektion in den Kreislauf

Beim Überblick über die vorausgegangenen Kapitel, in denen die erheblichen Differenzen zwischen der Erythrocytenmethode und der Plasmamethode mit Cr^{51} -Chlorid zum Ausdruck kamen, muß sich die Frage ergeben, was eigentlich mit dem $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ geschieht, nachdem es in den Kreislauf injiziert worden ist. Die zu großen Volumina ließen den berechtigten Schluß zu, daß die Konzentration sehr schnell im Plasma abfällt. Wieweit dabei eine Anlagerung an die Erythrocyten eine Rolle spielt, soll jetzt untersucht werden.

Dazu markierten wir in 11 Fällen das Plasma mit Cr^{51} -Chlorid und verglichen bei den einzelnen Abnahmezeiten die Impulszahlen der Erythrocyten vor und nach Waschen (genaue Technik s. II, 5. Seite 16).

1. Verhalten der Aktivität von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ nach i.v. Injektion an ungewaschenen Erythrocyten.

$$\bar{x} (E_{u3} - E_{go}) = 546 \pm 76 \text{ Impulse}^{+++} \quad (6 \text{ Fälle})$$

$$\bar{x} (E_{u8} - E_{go}) = 209 \pm 36 \text{ Impulse}^{++} \quad (7 \text{ Fälle})$$

$$\bar{x} (E_{u18} - E_{go}) = 51 \pm 25 \text{ Impulse} \quad (7 \text{ Fälle})$$

Tab. 8

In der Tab. 8 wurden zu den verschiedenen Abnahmezeiten, 3 min, 8 min und 18 min im Mittel nach Injektion von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$, die Impulszahlen der ungewaschenen Erythrocyten (E_u) mit denen der gewaschenen Erythrocyten (E_g) vor der Aktivitätsinjektion (Zeit Null) verglichen. Es darf gleich vorweggenommen werden, daß die Impulse der ungewaschenen Erythrocyten und der gewa-

schenen vor Zugabe der Aktivität nicht different waren, wie noch gezeigt werden wird.

Es stellte sich dabei klar heraus, daß die Aktivitätshöhe der Erythrocyten der ersten Abnahme nach Injektion von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ (E_{u3}) signifikant gestiegen war. Auch die Aktivität der Erythrocyten der zweiten Abnahme (E_{u8}) war noch signifikant höher als die der gewaschenen Erythrocyten des Nullwertes (E_{go}), nicht mehr aber die der Erythrocyten der dritten Abnahme (E_{u18}).

Zusammengefaßt bedeutet dies, daß kurz nach der Injektion von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ an den Erythrocyten eine deutliche Aktivitätserhöhung besteht, die mit der Zeit nachläßt, bis schließlich der Nullwert wieder erreicht wird. Das läßt sich eventuell so deuten, daß sich zwischen den Erythrocyten noch trapped plasma befindet.

2. Verhalten der Aktivität von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ nach i.v. Injektion an gewaschenen Erythrocyten.

$\bar{x} (E_{g3} - E_{go}) = 277 \pm 43$ Impulse ⁺⁺	(6 Fälle)
$\bar{x} (E_{g8} - E_{go}) = 80 \pm 15$ Impulse ⁺⁺	(7 Fälle)
$\bar{x} (E_{g18} - E_{go}) = 30 \pm 11$ Impulse	(7 Fälle)

Tab. 9

Es wurden die Impulszahlen der gewaschenen Erythrocytensäulen des Nullwertes (E_{go}) denen der gewaschenen Erythrocytensäulen der Abnahmen nach der Aktivitätsinjektion (E_{g3} , E_{g8} , E_{g18}) gegenübergestellt.

Wie die Tab. 9 zeigt, ergab sich auch hier noch, daß die Impulswerte der Erythrocyten nach der Aktivitätsinjektion bei den beiden ersten Abnahmen (E_{g3} , E_{g8}) signifikant höher waren als die der Nullwerte, sie waren es nicht mehr bei der dritten Abnahme (E_{g18}). Wieder war der Abfall der Impulswerte über die Zeit zu bemerken.

Zusammenfassend beweist dies, daß die Aktivität keineswegs nur im trapped plasma zu suchen ist, sondern daß sie auch an oder um die Erythrocytenoberflächen gebunden wird und sich von dort durch Waschen nicht entfernen läßt. Es sind etwa 50 % der gesamten Aktivität, die in den Erythrocytensäulen gefunden wurden, wie der Vergleich der Tab. 8 mit Tab. 9 zeigt. Auch hier hält die gebundene Aktivität keinen konstanten Wert ein, sondern fällt über die Zeit ab.

3. Verhalten der Aktivität von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ nach i.v. Injektion an ungewaschenen und gewaschenen Erythrocyten.

$\bar{x} (E_{u0} - E_{g0}) =$	4	Impulse	(8 Fälle)
$\bar{x} (E_{u3} - E_{g3}) =$	$259 \pm$	46 Impulse ⁺⁺	(7 Fälle)
$\bar{x} (E_{u8} - E_{g8}) =$	$95 \pm$	29 Impulse ⁺	(8 Fälle)
$\bar{x} (E_{u18} - E_{g18}) =$	15	Impulse	(8 Fälle)

Tab. 10a

$\bar{x} (E_{u3} - E_{g3}) =$	$471 \pm$	68 Impulse	(2 Fälle)
$\bar{x} (E_{u8} - E_{g8}) =$	$571 \pm$	102 Impulse	(2 Fälle)
$\bar{x} (E_{u18} - E_{g18}) =$	$389 \pm$	80 Impulse	(2 Fälle)

Tab. 10b

Zum Beweis des vorigen Abschnittes wurden jetzt in Tab. 10a die Differenzen zwischen der Aktivitätshöhe der Erythrocyten vor (E_u) und nach (E_g) dem Waschen einander gegenübergestellt. Die Tabelle zeigte, daß die Aktivität der ungewaschenen Erythrocytensäulen der beiden ersten Abnahmezeiten (E_{u3} , E_{u8}) signifikant höher war als die der entsprechenden gewaschenen Erythrocyten (E_{g3} , E_{g8}). Die Nullwerte (E_{u0} , E_{g0}) zeigten keinen signifikanten Unterschied, ebensowenig die Werte der dritten Abnahmezeit (E_{u18} , E_{g18}).

Impulswerte im Plasma nach Aktivitätsinjektion

	nach 3 min in		nach 8 min in		nach 18 min in	
	1 ccm	0,06 ccm	1 ccm	0,06 ccm	1 ccm	0,06 ccm
Nr. 12	2234	142	966	60	178	12
Nr. 13	680	42	174	14	114	6
Nr. 14	482	30	270	18	188	12
Nr. 18	1324	78	640	24	460	30
Nr. 26	5894	354	3330	210	1148	120
Nr. 32	1782	114	872	54	754	48
Nr. 33	704	42	222	12	8	0
Nr. 34	1526	90	1006	60	858	54
Nr. 35	780	48	444	24	436	24

Tab. 11

Zeit nach der Aktivitätsinjektion	3 min	8 min	18 min
Mittlere Impulswerte in 0,03 ccm Plasma	53	27	17
Mittlere Impulswerte in den ungewaschenen Erythrocytensäulen (s. Tab. 8)	546	185	51

Tab. 12

Bei höherer Aktivitätszugabe (bei den zwei Fällen der Tab. 10b wurde etwa das Achtfache der üblichen Aktivität zugegeben) mußte auch der absolute Anteil der gebundenen Aktivität höher sein. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Impulshöhe zwischen den gewaschenen und ungewaschenen Erythrocyten, wobei sogar noch nach der dritten Abnahmezeit eine erhebliche Differenz gefunden werden konnte.

Daraus kann geschlossen werden, daß das trapped plasma sicher nicht die einzige Erklärungsmöglichkeit für eine erhöhte Aktivität in den Erythrocytensäulen nach der Aktivitätsinjektion bilden kann. Denn durch Waschen läßt die Aktivität sich nicht vollständig entfernen. Der Vergleich von Tab. 8 und Tab. 10a zeigt wieder, daß der nicht abwaschbare Anteil der Aktivität, die in den Erythrocytensäulen steckt, etwa die Hälfte ausmacht.

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, wurde in der Literatur die in den Erythrocytensäulen gefundene Aktivität stets dem trapped plasma zugeschoben, dessen Menge wir bei WASSERMANN et al. als am höchsten angegeben fanden. Wenn wir jedoch unsere Ergebnisse betrachteten, sahen wir, daß wesentlich mehr Aktivität in den Erythrocytensäulen steckte, als in 6 % trapped plasma enthalten sein konnte und damit trapped plasma als alleinige Ursache nicht in Frage kam.

In Tab. 11 wurden die gemessenen Impulszahlen in 1 ccm Plasma und die sich daraus ergebenden Impulswerte für 6 % entsprechend 0,06 ccm Plasma einander gegenübergestellt. Hierbei zeigte sich, daß die Impulswerte in 0,06 ccm Plasma weit unter den in den Erythrocytensäulen gefundenen lagen. Dabei war noch zu berücksichtigen, daß der Ansatz von 6 % zu hoch war, da sich dieser auf das Erythrocytenvolumen entsprechend dem Hämatokrit bezog, was pro ccm Plasma nur ungefähr 3 % bedeuten würde.

Eine Gegenüberstellung der wahren Verhältnisse ist in Tab. 12 vorgenommen.

Ein weiterer Beweis dafür, daß mehr Aktivität von den Erythrocyten zurückgehalten wird, als in 6 % trapped plasma enthalten sein können, wird durch folgende Berechnung geliefert:

	total injizierte Impulsmenge	Erythrocyten- volumen in ccm	Impulsmenge im EV (EV_{u3})	%
Nr. 12	16 339 440	1863	5 559 192	34,0
Nr. 13	8 732 574	2820	2 732 580	31,4
Nr. 18	13 235 220	2319	3 436 758	26,8
Nr. 26	13 079 200	2603	5 461 094	41,8
Nr. 32	12 503 160	1843	1 878 017	15,0
Nr. 33	8 593 704	3865	1 564 000	17,9
Nr. 34	10 669 216	2229	3 120 600	29,9
Nr. 35	11 793 304	2491	1 235 536	10,5

im Mittel: 25,3

Tab. 13

Die total ins Plasma injizierte Impulsmenge wurde als 100 % gesetzt. Gesucht wurde davon der Prozentsatz an Aktivität, der sich im Erythrocytenvolumen (EV) fand. Dabei gingen wir aus von 1 ccm geballter ungewaschener Erythrocyten 3 min nach der Aktivitätszugabe (EV_{u3}). Die Ergebnisse wurden in Tab. 13 zusammengefaßt.

Wir stellten fest, daß im Mittel nach 3 min etwa 25 % der Gesamtaktivität dem Plasma durch Anlagerung an die Erythrocyten verloren gegangen sind. Wir haben diesen Prozentsatz mit derselben Berechnungsart auch für das Erythrocytenvolumen 8 min und 18 min nach Aktivitätszugabe gesucht. Wir fanden im EV_{u8} 10 % und im EV_{u18} noch 4 % der gesamten ins Plasma injizierten Aktivität.

Die Schlußfolgerung aus all diesen Berechnungen ist, daß sich eine große Menge des ins Plasma injizierten $Cr^{51}Cl_3$ um oder an den Erythrocytenoberflächen anreichert. Dies ist nicht durch das sog. trapped plasma bedingt, sondern durch eine be-

sondere Anlagerung. Dem Plasma wird also Aktivität in höherer Konzentration entzogen und das führt dazu, daß die Plasmaaktivität zu niedrig ist und die daraus berechneten Volumina zu hoch werden. Dabei sind besonders die zeitlichen Verhältnisse zu berücksichtigen, indem bei höherer Konzentration relativ mehr an den Erythrocyten angelagert ist, während zu späteren Zeitpunkten, also zu Zeiten geringerer Konzentration relativ weniger angelagert wird. Das würde bedeuten, daß bei der sog. "trapped plasma-Berechnung" auch die Abnahmezeit für den Exstinktionswert innerhalb der Erythrocytensäulen eine große Rolle spielt.

IV. Diskussion

Bevor wir in die Diskussion eintreten, sollen kurz unsere Ergebnisse der Cr^{51} -Chromatmethode, mit der wir das Erythrocytenvolumen bestimmten, mit denen der Literatur verglichen werden.

Unter unseren 54 Fällen befanden sich 20 trainierte Normalpersonen, die ein Erythrocytenvolumen von 34,2 ccm/kg hatten, woraus sich ein Totalblutvolumen von 73,6 ccm/kg mit einem $\sigma_{\bar{x}}$ von $\pm 1,9$ errechnete.

Diese Ergebnisse entsprachen durchaus den in der Literatur für Normalpersonen angegebenen Werten sowohl der Autoren, die ebenfalls mit Cr^{51} -Chromat gearbeitet hatten (WOLLHEIM (129, 130), REALLY, MOLLISON (74), STERLING und GRAY, WEINSTEIN und BEUTLER, NOMOF), als auch der Forscher, die eine andere Methode über den Weg der Erythrocytenvolumenbestimmung benutzt hatten wie die Methode mit P^{32} (WOLLHEIM, SCHREIBER, WODSWORTH, DONNER und MALY, WASSERMANN), mit K^{42} (BERSON und YALOW) oder mit Th B (NYLIN und HEDLUND).

Aus dieser Übereinstimmung heraus leiteten wir - auch für alle anderen Fälle - die Berechtigung ab, die über die Cr^{51} -Chromatmethode bestimmten Totalblutvolumina als 100 % setzen zu dürfen.

Im weiteren Text setzen wir aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung für Cr^{51} -Chromatmethode "Erythrocytenmethode" (= E-Methode) und für Cr^{51} -Chlorid- bzw. J^{131} -Serumalbuminmethode "Plasmamethode" (= P-Methode).

Betrachten wir zuerst die Ergebnisse der Simultanbestimmungen mit der Cr^{51} -Chromat- und der J^{131} -Serumalbuminmethode, ergibt sich sofort ein grundlegender Unterschied: Die Impuls-
werte der "E-Methode" halten innerhalb des von uns gewählten Zeitabschnittes eine Konstanz inne, die der "P-Methode" fallen über die Zeit ab. Auf die Blutmenge übertragen bedeutet das, daß es bei der "E-Methode" keine Rolle spielt, ob zur Be-

rechnung ein Zeitpunkt zwischen 5 und 10 min oder zwischen 15 und 25 min nach Aktivitätszugabe genommen wird, das sich ergebende Volumen ist stets das gleiche. Je nach Wahl des Zeitpunktes aber bei der "P-Methode" ergibt sich immer ein verschieden großes Volumen und bei einem späteren Zeitpunkt immer ein größeres Volumen als bei einem früheren.

Der Abfall der Impulswerte bei der "P-Methode" steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aller der Autoren, die eine "P-Methode" benutzt und das Verhalten ihres Indikators im Kreislauf über die Zeit verfolgt haben (Lit. s. Tab. 1 und 2, Seite 8 und 9).

Wir haben in unserer Arbeit die Volumina der "P-Methode" mit J^{131} -Serumalbumin zunächst aus nur einer einzigen Abnahmezeit bestimmt. Dazu bildeten wir drei Gruppen: Bei 10 Fällen wurde das Volumen aus einer Zeit um durchschnittlich 6,6 min und 13,7 min (Gruppe A), bei 7 Fällen um 6,9 min, 12,6 min und 18,9 min (Gruppe B) und bei 2 Fällen um 7,0 min, 12,5 min, 19,0 min und 150 min (Gruppe C) nach der Aktivitätsinjektion errechnet. Die Werte aus der ersten Abnahmezeit deckten sich mit 2 % Differenz ziemlich genau mit denen der "E-Methode". Die Werte aus der zweiten, dritten und vierten Abnahmezeit waren um 9 % bzw. 13 und 16 % höher. Das entsprach einem Aktivitätsverlust im Plasma nach 150 min von 23 % und stimmte größenordnungsgemäß mit den Angaben von SCHULTZ und BRADY überein, die einen Verlust von 11,5 % nach 60 min angaben.

Der sich aus dem Abfall der Aktivität im Plasma ergebende Anstieg der Volumina über die Zeit ist also eindeutig und in Gruppe A und B von Abnahmezeit zu Abnahmezeit sogar signifikant. Je nach Übereinkunft über den zu wählenden Zeitpunkt kann man verschieden hohe Volumina erhalten.

Wenn wir nun die Punkte der einzelnen Abnahmezeiten miteinander verbanden und versuchten, auf die Nullzeit zu extrapolieren, ergab sich, daß es schwierig war, eine Gerade zwischen den drei bzw. vier Punkten herzustellen, sei es auch nur eine angenäherte Gerade. Fast immer entstand in Punkt II bzw. Punkt

III ein Knick derart, daß das nachfolgende Kurvenstück flacher als das vorhergehende verlief.

Extrapolierten wir die Plasmavolumina aus dem ersten Teil der Kurven, also aus dem Wert der ersten und zweiten Blutentnahme, und errechneten über den Hämatokrit das Gesamtvolumen, erhielten wir 97 % der entsprechenden Werte der "E-Methode". Extrapolierten wir das Kurvenstück zwischen der zweiten und dritten Entnahme, ergaben sich 100 %, d. h. die Werte deckten sich völlig mit denen der "E-Methode". In zwei Fällen konnten wir sogar aus dem Wert einer dritten und vierten Entnahme extrapolieren; diese Volumina entsprachen 104 %.

Es fällt auf, daß die aus dem ersten Kurvenabschnitt extrapolierten Volumina nicht die Werte der "E-Methode" erreichten, sondern darunter lagen. Obwohl die Volumenbestimmung bei dieser Gruppe nur an Patienten mit voll kompensierten Herzvitien durchgeführt worden ist, können die Durchmischungszeiten hierfür nicht verantwortlich sein. Nach LAWSON, BERSON und YALOW, WOLLHEIM (131), STRUMIA (116) darf man annehmen, daß die Durchmischungszeit für vollkompensierte Herzvitien nach längstens 5 min abgeschlossen ist. Außerdem liegt das mittlere Volumen, das ohne Extrapolation nur aus der ersten Abnahmezeit (nach 6,6 min) errechnet wurde, bei 102 %. Das heißt, das Jodalbumin hat seine völlige Durchmischung im Kreislauf erreicht und wandert bereits wieder aus der Gefäßbahn ab. Vor Ende der völligen Durchmischung müßte dieser Wert unter 100 % liegen. Man muß vielmehr annehmen, daß, wie die Kurven auch zeigen, die Abwanderungsgeschwindigkeit in den ersten Minuten größer ist als später.

Der die Kurven beeinflussende Faktor ist also nicht in der Durchmischungszeit zu suchen, sondern in dem mit der Zeit sich änderndem Abfall der Aktivität im Plasma. Jedenfalls ist auch hier genau wie bei der Bestimmung der Volumina aus Einzelpunkten eine Zunahme der Volumengröße über die Zeit festzustellen.

Viele Autoren extrapolierten nun nicht und verfolgten auch nicht den Konzentrationsverlust ihres Indikators im Plasma, sondern griffen ohne nähere Begründung einen einzigen Zeitpunkt nach der Aktivitätszugabe heraus und berechneten nach diesem Wert ihre Volumina. Dieser eine Zeitpunkt lag bei den meisten Autoren um 10 min (AUST, NICHOLSON, HORST und TINSCHERT, SCHRÖDER und BÖRNER, SCHMIDT, ELLISON). McCORD nahm Abnahmezeiten zwischen 10 und 20 min, WOLLHEIM (131, 132) zwischen 4 und 10 min. CHAUDHURI und PRITCHARD fanden Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der 10 min-Werte und der extrapolierten Werte. HICKS, HORST und TINSCHERT ebenso wie WOLLHEIM (131, 132) bestimmten in Simultanversuchen mit einer "E-Methode" die Volumina. Auch sie fanden gute Übereinstimmung mit den 10 min-Werten der "P-Methode". WOLLHEIM (131) verglich zudem noch den 10 min-Wert mit dem extrapolierten, wobei dieser im Mittel um 170 ccm (= 3,5 %) höher lag. Alle diese Autoren hatten T 1824 für ihre "P-Methode" verwendet. Unter Belastung wurden von WOLLHEIM für das Plasmavolumen verschiedene Exstinktionswerte gefunden, für das Erythrocytenvolumen jedoch nicht.

SCHULTZ und BRADY fanden bei der J^{131} -Serumalbuminmethode, daß der 10 min-Wert um 13,5 % höher lag bzw. höhere und nicht so zuverlässige Werte erbrachte wie der extrapolierte. ELLISON hatte mit dem 10 min-Wert dieser Methode bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen ein Blutvolumen von 85 ccm/kg gefunden bei einem Plasmavolumen von 45 ccm/kg, Werte, die uns mehr aufgrund der Methode erhöht erscheinen als durch eine physiologische Anpassung des Körpers an diese Erkrankungen.

Solange also nicht geklärt ist, ob die verschiedenen Exstinktionswerte durch den Abstrom der Aktivität aus der Blutbahn bedingt sind oder durch eine andere Verteilung des Plasmas im Gesamtblutstrom gegenüber den Erythrocyten, wird auch eine scheinbare Übereinstimmung vorläufig nur als zufällig betrachtet werden müssen.

Hinweise für sich im Nebenschluß befindliche Reservoirs, wie es BARCROFT in Tierversuchen in der Milz feststellte, konnten weder SJÖSTRAND (107), VEREL (122), HEILMEYER (42) und SAMET finden, noch VENRATH, NYLIN (82) und HOFFMANN (48), die eine Konstanz des Erythrocytenvolumens vor und nach Bewegung und Arbeit, bei der Cr^{51} -Chromatmethode sogar innerhalb 24 Stunden feststellten. Ein gleiches darf man daher auch wohl für das Plasmavolumen erwarten, da sich der Hämatokrit während der Bewegung und Arbeit nicht zugunsten eines größeren intravasalen Plasmavolumens geändert hatte, auch nicht innerhalb des langen Zeitraumes von 24 Stunden. Andererseits fanden mehrere Autoren, daß bei späteren Abnahmezeiten schon so viel Indikatorstoff aus der Blutbahn abgewandert ist, daß nicht mehr nur das Plasmavolumen, sondern ein Volumen gemessen wurde, das von FRANKS (28) bei Verwendung von Evansblue als Evansblueraum und von FRANKS (28) und JAENIKE bei Verwendung von J^{131} -Serumalbumin als Albuminpool bezeichnet wurde.

Die Ergebnisse unserer Einzelpunktbestimmungen decken sich einmal mit denen von SCHULTZ und BRADY, die für 10 min-Werte zu hohe Volumina bekamen, das anderemal mit denen von WOLLHEIM, der Zeitpunkte zwischen 4 und 10 min wählte. Daß sich aber das Ergebnis einer Volumenbestimmung aus einem einzigen Zeitpunkt mit dem der Extrapolationsmethode deckt, ist nicht mehr als ein Zufall. Ein Plasmaindikator wandert wie viele andere Stoffe entsprechender Molekülgröße aus dem Gefäßsystem ab. Die Abwanderungsgeschwindigkeit ist bei jedem Menschen verschieden und sicher verschieden zwischen Normalpersonen und solchen mit bestimmten Erkrankungen. HOFFMANN und SCHMIDT wiesen z. B. nach, daß bei Ödemen die Abwanderung von Plasmaindikatoren schneller vonstatten geht als normal. Die Unterschiede zwischen "E-Methode" und "P-Methode" wurden dadurch noch größer. Entscheidend ist also der Faktor der Abwanderungsgeschwindigkeit. Er wird zwar bei der Extrapolationsmethode mit einbezogen, ist aber, wie unsere Kurven beweisen, zu verschiedenen Zeitabschnitten verschieden groß.

Wenden wir uns jetzt der zweiten "P-Methode" zu, der Methode mit Cr^{51} -Chlorid. Auch hier versuchten wir, Extrapolationsergebnisse den Werten aus einzelnen Abnahmezeiten gegenüberzustellen. Dabei ergab sich, daß die aus dem zweiten Teil der Kurven extrapolierten Volumina größer waren als die aus dem ersten und daß die Volumina mit wachsender Abnahmezeit ebenfalls stiegen. Dasselbe Verhalten hatte auch die J^{131} -Serumalbuminmethode gezeigt. $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ verschwindet jedoch grundsätzlich schneller aus dem Plasma als J^{131} -Serumalbumin, so daß, wenn man die Ergebnisse der Cr^{51} -Chloridmethode in Beziehung setzt zu den Volumina der "E-Methode", der Unterschied sofort deutlich wird: In keiner einzigen Berechnungsart decken sich Ergebnisse auch nur annähernd.

Weil viele Forscher schon Einwendungen erhoben hatten, wurde die Methode wenig benutzt. GRAY und STERLING führten sie 1950 ein, als sie entdeckten, daß das dreiwertige Chrom im Gegensatz zum sechswertigen die Erythrocytenmembran nicht zu durchdringen vermag, sondern sich an Plasmaproteine bindet. Sie stellten an Tierversuchen fest, daß erst ab dem zweiten Tag nach Aktivitätsinjektion der Abfall exponentiell wurde. Weiter wiesen sie nach, daß menschliche gewaschene Erythrocyten in einer Suspension mit isotonischer Acetatpufferlösung nach zwei Stunden 1,6 bis 2,7 % der injizierten Aktivität enthielten. FRANK und GRAY zogen also jeweils 2 % der Aktivität als Verlust an die Erythrocyten bei der Berechnung ab. Sie übertrugen damit den Wert von 2 % Verlust der durch eine Messung zwei Stunden nach Aktivitätsinjektion gewonnen worden war, auch auf Zeitpunkte, die wesentlich schneller auf die Aktivitätszugabe folgten. TALA erhielt im Vergleich zur gleichzeitig durchgeführten J^{131} -Serumalbuminmethode viel höhere Werte, er konnte die Methode deswegen nicht empfehlen. SMALL und VERLOOP bemerkten eine Adsorption des $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ an Glaswände.

Wir haben in unserer Arbeit versucht, wenigstens eine Frage zu klären, ob nämlich nur 2 % der zugeführten Aktivität, wie es die oben genannten Autoren annahmen, in den ersten 20 min nach Aktivitätsinjektion, die der Volumenbestimmung dienten, an den

Erythrocyten haften. Der Verdacht, daß wesentlich mehr Aktivität durch Bindung an die Erythrocyten verloren geht, hat sich vollauf bestätigt. Wir stellten fest, daß 3 min nach Aktivitätsinjektion etwa 25 % der Gesamtaktivität an den Erythrocyten hafteten und davon die Hälfte, also etwa 12 %, so fest, daß sie sich durch Waschen nicht entfernen ließen. Bei der Abnahme nach 8 min befanden sich an den Erythrocyten noch 10 %, nach Waschen 5 % der Gesamtaktivität. Bei den Erythrocyten der dritten Abnahme nach 18 min war die Aktivität auf 4 % abgesunken, nach dem Waschen konnte keine mehr gefunden werden.

Es geht also ein wesentlicher Teil der ins Plasma injizierten Aktivität an die Erythrocyten. Dieser Teil ist um vieles höher als 2 %, wie sie von GRAY und STERLING angegeben worden sind, und er steht in Abhängigkeit von der Zeit. Außerdem ist ein abwaschbarer und ein nicht abwaschbarer Anteil zu unterscheiden. Für die Konzentrierung der Aktivität nach ihrer Injektion in den Kreislauf um oder an den Erythrocytenoberflächen besteht

1. die Möglichkeit, daß das $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ sich in einer Eiweißanreicherung um die Erythrocyten befindet, von wo es sich durch Waschen entfernen läßt, und
2. die Möglichkeit, daß es sich auch an die Eiweißmoleküle, aus denen die Erythrocytenoberfläche selbst gebildet wird, bindet, von wo es durch Waschen nicht entfernt werden kann, sondern sich nur im Austausch mit anderen Plasmaeiweißmolekülen vom Erythrocyten trennt.

Unsere Ergebnisse sprechen für eine Kombination beider Möglichkeiten: 3 min nach Aktivitätszugabe finden wir reichlich Aktivität um die Erythrocyten. Ein Teil läßt sich abwaschen; er könnte dem Teil entsprechen, der durch die Eiweißanreicherung um die Erythrocytenoberflächen gebunden wird. Ein anderer Teil ist nicht abwaschbar; er könnte dem Anteil der Aktivität entsprechen, der durch die Eiweißmoleküle der Erythrocytenoberfläche selbst gebunden wird. 8 min nach Aktivitätszugabe ist

der abwaschbare Anteil an Aktivität kleiner geworden; Eiweißmoleküle mit gebundenem $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ wandern aus der Gefäßbahn ab. Aber auch der nicht abwaschbare Aktivitätsanteil ist geringer; die Eiweißmoleküle der Erythrocytenoberfläche stehen mit den Plasmaproteinen und über diese mit den extravasalen Proteinen im Austausch, wobei aber das Konzentrationsgefälle von Erythrocyten zum Plasma steiler ist als das vom Plasma zum extravasalen System.

Während der Fertigstellung dieser Arbeit konnten KLEINE und HOFFMANN zeigen, daß eine Abhängigkeit des an die Erythrocyten adsorbierten Plasmaeiweißes als Funktion des Hämatokrits besteht. Die Autoren stellten eine Adsorptionsisotherme von Plasmaeiweiß an Erythrocyten auf. An geballten Erythrocyten - einem Hämatokrit von 100 entsprechend - ist nach dieser Kurve eine Adsorption von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ von 25 % zu erwarten. Unsere am Erythrocytenvolumen 3 min nach Aktivitätszugabe auf ganz anderem Wege gewonnenen Ergebnisse decken sich hiermit ganz genau (Ähnliches wurde von den oben genannten Autoren auch für das albumingebundene T 1824 festgestellt, wobei aber die Anlagerung dieses Farbstoffes nicht ganz so stark ist).

Fassen wir zusammen, so ergeben sich für beide Plasmamethoden

1. Verluste, die durch Abwanderung des Indikators aus dem Gefäßsystem bedingt sind, und
2. Verluste, die durch Adsorption des Indikators an die Erythrocytenoberflächen entstanden sind.

Die Kurven, die wir aus den einzelnen Abnahmezeiten erhielten, sind wegen der Abwanderung des Indikators und seiner Haftung an die Erythrocyten im semilogarithmischen Maßstab - auch im doppellogarithmischen, wie uns Nebenversuche an 45 Beispielen lehrten, - keine Geraden, daher schwierig zu zeichnen und mit Hilfe weniger Meßpunkte kaum berechenbar. Der Abfall der Aktivität über die Zeit geht beim $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ wesentlich schneller vor sich als bei J^{131} -Serumalbumin. Es spielt also bei dieser Methode sicher die Adsorption an die Erythrocytenoberflächen,

und zwar die des abwaschbaren Anteils besonders eine große Rolle. Im Gegensatz zur J^{131} -Serumalbuminmethode, bei der der Indikator bereits proteingebunden injiziert wird und nur als Eiweißmolekül in die Austauschvorgänge eingreift, bindet sich das $Cr^{51}Cl_3$ erst innerhalb des Kreislaufs an die Proteine und verteilt sich dabei sowohl auf die freien als auch auf die an den Erythrocytenoberflächen adsorbierten Moleküle.

Das Verhalten von $Cr^{51}Cl_3$ im Kreislauf läßt sich sicher auf alle Methoden übertragen, die mit Farbstoffen arbeiten, weil bei diesen die Bindung an das Eiweißmolekül ebenfalls erst im Kreislauf stattfindet.

Der Vergleich der Mittelwerte der J^{131} -Serumalbuminmethode mit denen der Chromatmethode scheint eine gute Annäherung zu geben. Betrachten wir dagegen die Einzelwerte (s. Tab. 15 im Anhang), fällt die große Streubreite sofort auf. Die Einzelwerte streuen in der Mehrzahl nach oben bis auf zwei bzw. drei Fälle, die den Mittelwert dann auf eine scheinbar günstige Zahl drücken. Für die gebräuchliche Abnahmezeit von 10 min, die etwa unserem PV_{II} entspricht, ergibt sich nach Tab. 15, wenn wir die beiden in allen Spalten aus der Reihe fallenden Fälle Nr. 47 und 53 weglassen, immer noch eine Abweichung von 20 % nach oben.

Unsere Untersuchungen zur Berechnung des Gesamtblutvolumens über Bestimmung des Erythrocytenvolumens mit Hilfe von Chromat (E-Methode), sowie über Bestimmung des Plasmavolumens mit Hilfe von Chromchlorid und J^{131} -Serumalbumin (P-Methode) führen also zu dem Schluß, daß eine gesicherte Bestimmung des Plasmavolumens zur Zeit noch sehr schwierig ist und daß eine Errechnung des Blutvolumens aus dem gemessenen scheinbaren Plasmavolumen zu Fehlern führt. Ein bedeutsamer Faktor bei der Fehlbestimmung des Plasmavolumens mit Chromchlorid ist u. a. die unterschiedlich starke Anlagerung von Chromchlorid an die Erythrocyten bzw. der verschieden starke Abfall der an die Erythrocyten angelagerten Menge über die Beobachtungszeit. Dadurch werden die im Plasma gefundenen Konzentrationen zu niedrig bestimmt. Dieses Ergebnis hat eine weitere Bedeutung für die Messung des

sog. trapped plasma bei der Bestimmung des Hämatokrits. Durch die stärkere Anlagerung von im Plasma enthaltenen Indikatoren an die Erythrocyten entsteht um die Erythrocyten eine konzentrierte Schicht dieses Stoffes. Die dann erhaltenen Werte sind nicht repräsentativ für die Konzentration im Plasma. Aufgrund dieser Tatsache erscheint uns die Voraussetzung für die Korrektur des Hämatokrits zum reduzierten Hämatokrit in der bisher angegebenen Form nicht gegeben. Wir halten daher die einfache Reduzierung des Hämatokrits nicht für gerechtfertigt.

V. Zusammenfassung

In 54 Fällen wurde das Blutvolumen mit der Cr^{51} -Chromatmethode bestimmt. Bei 40 Fällen wurden Simultanbestimmungen mit Cr^{51} -Chlorid und bei 14 Fällen mit J^{131} -Serumalbumin durchgeführt.

Die Bestimmung des Plasmavolumens mit der Cr^{51} -Chloridmethode scheint nicht möglich, da sich bei Variation der Abnahmezeit infolge des geänderten Exstinktionswertes verschiedene Größen errechnen. Dasselbe gilt auch für die J^{131} -Serumalbuminmethode, wenn auch hier die Änderung des Exstinktionswertes über die Zeit nicht so ausgeprägt ist.

Als eine der Ursachen für die Änderung des Exstinktionswertes ist für die Cr^{51} -Chloridmethode eine spezifische Anlagerung von $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ an die Erythrocyten gefunden worden. Die Bedeutung dieses Faktors im Hinblick auf die Brauchbarkeit von "Plasmamethoden" wird diskutiert.

VI. Literatur

- 1 AUST J.B., S.N.CHOU und J.F.MARVIN: Proc.Soc.Exper.Biol.
a.Med. 77,514 (1951)
- 2 ANDERSON R.S.und E.B.ROGERS: Amer.J.Physiol. 188,178 (1957)
- 3 BARCROFT J.: Ergebnisse der Physiologie 25,818 (1926)
- 4 BARNES D.W.H., J.F.LOUITIT und E.B.REEVE: Clin.Sci. 7,135
(1948)
- 5 BEHRING von: Münch.Med.Woch. 58,655 (1911)
- 6 BERTSON S.A.und R.S.YALOW: J.Clin.Invest. 31,572 (1952)
- 7 BÖHLAU V.und H.KNOBLOCH: Z.Alterforschg. 65, (1951)
- 8 BRADY L.W., D.J.COPPER, M.COLODZIN, J.E.McCHANATHAN, E.R.
KING und R.WILLIAMS: Surg.(Austr.) 97 (1953)
- 9 BROWN E., J.HOPPER, N.NOMOF, R.WENNESLAND und K.G.SCOTT:
J.Clin.Invest. 33,919 (1954)
- 10 BRUSCA A., F.SOLERIO und P.L.BRUSSONO: Minerva Med.(Torino)
1957,I
- 11 CAMPBELL T.J., B.FROHMANN und E.B.REEVE: J.Lab.Clin.Med. 52,
768 (1958)
- 12 CHANG H.C. und G.A.HARROP jr.: J.Clin.Invest. 5,393 (1928)
- 13 CHAPLIN H.jr., P.L.MOLLISON und H.VETTER: J.Clin.Invest.
32,1309 (1953)
- 14 CHAPLIN H. und P.L.MOLLISON: Blood 7,1227 (1952)
- 15 CHAUDHURI R.N., H.CHAKRAVARTI und B.D.DUTTA: Indian.J.Med.
Res. 39,237 (1951)
- 16 COURTICE F.C. und R.W.GUNTON: J.of Physiol. 108,142 (1949)
- 17 CRISPELL: Zit.: Diss.Schoeppe,Freiburg (1957)
- 18 DAWSON, EVANS und WHIPPLE: Amer.J.Physiol. 147,306 (1946)
- 19 DEGWITZ R., J.ZISSLER und R.ZISSLER: Z.klin.Med. 148,288
(1951)
- 20 DONNER L. und V.MALY: Sbornik Lekarsky 57,117 (1955)
- 21 DONOHUE E.M., A.G.MOTULSKY, E.R.GIBLETT, PIRZIO-BIROLI, V.
VIRANUVETTI und C.A.FINCH: Brit.J.Haemat. 1,249
(1955)
- 22 EBAUGH F.G.jr., P.L.LEVINE und Ch.P.EMERSON: J.Labor.a.
Med. 46,409 (1955)
- 23 EBERT R.V. und E.A.STEAD: Amer.J.med.Sci. 201,655 (1941)
- 24 ELLISON E.A., R.M.ZOLLINGER, N.CEDARS und C.J.BRITT: Arch.
Surg. 66 (1953)
- 25 FERREBEE J.W., O.C.LEIGH und R.W.BERLINER: Proc.Soc.Exper.
Biol.a.Med. 46,549 (1941)
- 26 FRANK H. und S.J.GRAY: J.Clin.Invest. 32,991 (1953)
- 27 FRANKS J.J. und E.B.REEVE: Zit.: J.Clin.Invest. 35,104
(1956)
- 28 FRANKS J.J. und F.ZIZZA: J.Appl.Physiol. 13,299 (1958)
- 29 FREIREICH E.J., J.F.ROSS, Th.B.BAYLES, Cl.P.EMERSON und
St.V.FINCH: J.Clin.Invest. 36,1034 (1957)
- 30 FUDENBERG H. und J.P.MAHONEY: Zit.: J.Clin.Invest. 35,
705 (1956)
- 31 FUNKHOUSER R.K. und W.H.PRITCHARD: J.Clin.Invest. 33,934
(1954)

- 32 GIBSON J.W., W.C.PEACOCK, A.M.SELIGMAN und Th.SACK: J.Clin. Invest. 25,838 (1946)
- 33 GRAY S.J. und H.FRANK: J.Clin.Invest. 32,1000 (1953)
- 34 GRAY S.J. und K.STERLING: Science 112,179 (1950)
- 35 GRAY S.J. und K.STERLING: J.Clin.Invest: 29,1604 (1950)
- 36 GREHANT und QUINQUAUD: Zit.2.Handbuch der allg.Hämatologie
- 37 GREVE D.M. und L.H.HAMILTON: Canad.J.Biochem.a.Physiol. 35, 625 (1957)
- 38 GRIESBACH W.: Handbuch d.norm.u.path.Physiol. VI/2,667 (1928)
- 39 HAHN P.,W.BALE, E.LAWRENCE und G.WHIPPLE: J.Amer.Med.Ass. 3,2285 (1938)
- 40 HALLER A.von: Physiologie Bd. 2 (1769)
- 41 HEILMEYER L.: Biochem.Ztschr. 212,430 (1929)
- 42 HEILMEYER L. und G.RIEMSCHEIDER: Verhandl.d.Kongr.d.inn. Med. 42,232 (1930)
- 43 HEILMEYER L.: Handbuch d.allg.Hämatol. Bd.II,erste Hälfte, 345 (1933)
- 44 HELLMANN R.H., R.E.MACK, E.L.SHRADER und J.BUTZEN: J.Lab. a.Clin.Med. 43,815 (1953)
- 45 HEVESY G. und H.ZEHRAN: Acta physiol. 4,376 (1942)
- 46 HEVESY G., H.H.KÖSTER, G.SÖRENSEN, E.WARBURG und K.ZEHRAN: Acta med.Scand. 116,561 (1943)
- 47 HICKS D.A., A.HOPE, A.L.TURNBULL und D.VEREL: Clin.Sci. 15, 557 (1956)
- 48 HOFFMANN G., W.KEIDERLING, H.A.SCHMIDT und W.SCHOEPPE: Kli. Wo. 58,864
- 49 HOFFMANN G., W.KEIDERLING, H.A.SCHMIDT und W.SCHOEPPE: Z. ges.exp.Med. 120,301 (1958)
- 50 HOPPER J.jr., N.NOMOF, E.BROWN, R.WENNESLAND und K.G.SCOTT: Zit.: J.Clin.Invest. 33,944 (1954)
- 51 HORST W. und J.TINSCHERT: Ärztl.Forschg. 6,I/539 (1952)
- 52 HUGGINS R.A., E.L.SMITH und S.DEAVERS: Amer.J.Physiol. 191, 163 (1957)
- 53 HYMAN Ch. und R.L.PALDINO: Amer.J.Physiol. 179,594 (1954)
- 54 INKLEY S.R., L.BROOKS und H.KRIEGER: J.Labor.a.Clin.Med. 45,841 (1955)
- 55 JACKSON D.M. und M.MUTT: J.of Physiol. 115,196 (1951)
- 56 JAENIKE J.R.,B.F.SCHREINER jr. und Ch.WATERHOUSE: Zit.: J. Clin.Invest. 35,715 (1956)
- 57 KARLBERG P. und J.LIND: Acta paediatr.(Stockh.) 44 (1955)
- 58 KEITH N., L.ROWNTREE und J.GERAGHTY: Arch.Int.Med. 16,547 (1915)
- 59 KLEINE N. und G.HOFFMANN: Nuclearmedizin 3,218 (1963)
- 60 KOEPPE H.: Pflugers Arch. 1905,Bd.107,187
- 61 KOTTMANN M.: A.f.exp.Path.u.Pharm. 1906 Bd.54,56
- 62 LAWSON H.C.,D.T.OVERBY, O.W.SHADLE und J.C.MOORE: Amer.J. Physiol. 151,363 (1947)
- 63 LAWSON H.C., O.W.SHADLE, J.C.MOORE und D.Z.OVERBY: Amer.J. Physiol. 151,282 (1947)
- 64 LEE P. und G. WHIPPLE: Amer.J.or Physiol. 56,328 (1921)
- 65 LEVINA P.L.: Ther.Arch. 28,H.4 (1956)
- 66 LEWIS C.S.jr.,S.SAMUELS,M.DAINES und H.HECHT: Circ. 6,874 (1952)

- 67 LIHOFF W., D.BERKOWITZ, S.GEYER, H.STRAUSS und A.REALE:
Amer.Heart.J. 49 (1955)
- 68 LINDHARD J.: Amer.J.Physiol. 77,669 (1926)
- 69 MacKENZIE A. und J.TINDLE: Lancet 1959,I,333
- 70 MATHER K., R.G.BOWLER, A.C.CROOKE und C.J.MORRIS: Brit.J.
Exper.Path. 28,12 (1947)
- 71 McCORD W.M.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 76,727 (1951)
- 72 McLAIN P.L. und C.H.RUHE: Amer.J.Physiol. 156,12 (1949)
- 73 MENEELY G.R., E.B.WELLS und P.F.HAHN: Amer.J.Physiol. 148,
531 (1947)
- 74 MOLLISON P.L. und N.VEALL: Brit.J.Haemat. 1,62 (1955)
- 75 MOLLISON P.L.: BLACKWELL Scientific Publications Oxford
(1956)
- 76 MOLLISON P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine,
Blackwell Scientific Publications Oxford (1956)
- 77 NACHMANN H.M., G.W.JAMES III, J.W.MOORE, E.J.EVANS, E.
HAYES und Th.LARGEN: J.Clin.Invest. 29,258 (1950)
- 78 NICHOLSON III J.W.: J.Appl.Physiol. 4,771 (1952)
- 79 NOMOF E., HOPPER J.: Zit.: J.Clin.Invest. 33,1954
- 80 NYLIN G.: Amer.J.Physiol. 149,180 (1947)
- 81 NYLIN G.: Amer.Heart J. 37,543 (1949)
- 82 NYLIN G.: Amer.Heart J. 49,803 (1955)
- 83 NYLIN G. und S.HEDLUND: Cardiologia (Basel) 32,1 (1958)
- 84 OWEN Ch.A.jr. und M.H.POWER: J.Appl.Physiol. 5,323 (1953)
- 85 PAPPENHEIMER R.: Amer.J.Physiol. 185,377 (1956)
- 86 PLESCH J.: Verhandl.d.Kongr.f.inn.Med. 24,585 (1907)
- 87 PORAT B.T.: Acta Physiol.Scand. 20,363 (1950)
- 88 PRITCHARD W.H., Th.W.MOIR und W.J.McINTYRE: Circ.Res. 3,
19 (1955)
- 89 REEVE E.B.: J.Physiol. 108,12 (1949)
- 90 REEVE E.B. und J.J.FRANKS: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 93,
299 (1956)
- 91 REEVE E.B.: Ann.N.York Acad.Sci. 70,137 (1957)
- 92 REILLY W.A., R.M.FRENCH, F.J.LAU, K.G.SCOTT und W.E.WHITE:
Circ. 9,571 (1954)
- 93 REIN H.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
S.52 und 53
- 94 REMENCHIK A.P., W.SPENCER und S.N.ALBERT: Surg. 105 (1957)
- 95 REMMER H.: Verhandl.Dtsch.Ges.inn.Med. 55,263 (1949)
- 96 REMMER H.: Kli.Wo. 566 (1950)
- 97 REMMER H.: Arch.exper.Path.und Pharm. 209,421 (1956)
- 98 SAMET Ph., H.W.FRITZ jr., A.P.FISCHMANN und A.CLOWNAND:
Medicine (Baltimore) 36,211 (1957)
- 99 SCHMIDT L.H., V.JOB, C.T.FLOTO, P.A.HODGSON und M.McMATH:
Surgery (St.Louis) 40 (1956)
- 100 SCHREIBER S.S., A.BAUMAN, R.S.YALOW und S.A.BERSON: J.
Clin.Invest. 33,578 (1954)
- 101 SCHRODER J. und W.BÖRNER: Ärztl.Wochenschrift 58,578
- 102 SCHULTZ A.L., J.F.HAMMARSTEN, B.J.HELLER und R.V.EBERT:
J.Clin.Invest. 32,107 (1953)
- 103 SEED L., E.KAPLAN und K.G.EGGEN: Amer.Surgeon 21 (1955)
- 104 SEYDERHELM R. und W.LAMPE: Die Blutmenge: Handb.d.allg.
Hämatol.Berlin
- 105 SIBUYA Z.: Jap.J.Anaesth. 7,III-IV (1958)
- 106 SJOSTRAND T.: Acta phys.Scand. 16,201 (1948)
- 107 SJOSTRAND T.: Kli.Wo. 753 (1954)

- 108 SKLAROFF D.M.: Amer.J.Roentgenol 75,1082 (1956)
- 109 SMALL W.J. und M.C.VERLOOP: J.Lab.a.Clin.Med. 47,255 (1956)
- 110 SMITH H.P., ARNOLD und WHIPPLE: Amer.J.Physiol. 56,336 (1921)
- 111 SMITH H.P.: Bull John Hopkins Hosp. 36,325 (1925)
- 112 SPÜHLER O., K.WIESINGER und E.MEILI: Helv.Med.Acta 15,95 (1948)
- 113 STERLING K. und S.J.GRAY: J.Clin.Invest. 29,1614 (1950)
- 114 STORAASLI J.P., H.KRIEGER, H.L.FRIEDEL und W.D.HOLDEN: Surg. 91,458 (1950)
- 115 STRUMIA M.M., L.TAYLOR, A.B.SAMPLE, L.S.COLWELL und A.DUGAN: Blood 10,429 (1955)
- 116 STRUMIA M.M., L.S.COWELL und A.DUGAN: Blood 13,128 (1958)
- 117 TALA P., J.V.LIETO und K.E.J.KYLLÖNEN: Ann.Med.Exper.Fenn. 34,226 (1956)
- 118 TANRET P. und N.GLANDARD-ARRAGON: Persse med. 1951
- 119 TIZIANELLO A. und J.PANNACIULLI: Acta Haemat. 21,346 (1959)
- 120 VAZQUES O.N., K.NEMERLY, R.S.YALOW und S.A.BERSON: J.Lab. Clin.a.Med. 39,595 (1952)
- 121 VENRATH H., W.BALT, W.HALLMANN, H.VALENTIN und H.KESTELAAT: Z.Kreislauff. 46,612 (1957)
- 122 VEREL D.: Clin.Science 13,51 (1954)
- 123 VEREL D.: Clin.Science 17,639 (1958)
- 124 VIERORDT: A.f.phys.Heilk.1854,Bd.13,259
- 125 WAHLUND H.: Acta med.Scand.(Stockh.) 150 (1954)
- 126 WASSERMANN L.R., TSE fei YOH, I.A.RASHKOFF: J.Lab.a.clin. Med. 37,342 (1951)
- 127 WEINSTEIN J.W. und E.BEUTTLER: J.Lab.a.Clin.Med. 45,616 (1955)
- 128 WELCKER: Zit.n.Handb.d.all.Hämatol.
- 129 WINTROBE M.M.: Clinical Hematology 304 (1958)
- 130 WODSWORTH G.R.: Blood 9, (1954)
- 131 WOLLHEIM E., G.BECKER und K.W.SCHNEIDER: Kli.Wo. 800 (1958)
- 132 WOLLHEIM E. und K.W.SCHNEIDER: Dtsch.Med.Wochschr. 1117 (1958)
- 133 YARNUM S.: J.Clin.Lab.Invest. 11,332 (1959)
- 134 YOSHIMURA H.: Jap.J.Physiol. 8,165 (1958)
- 135 ZAK G.A. und D.P.EARLE: J.Lab.Clin.Med. 49 (1957)
- 136 ZISSLER J., R.ZISSLER und K.W.SCHNEIDER: Zeitschr.klin. Med. 149,445 (1952)

VII. A n h a n g

Totalblutvolumina in ccm errechnet aus

Methode mit Cr^{51} -Chlorid

	EV	PV _{I-II}	PV _{II-III}	PV _{III-IV}	PV _I	PV _{II}	PV _{III}	PV _{IV}
Nr. 1	5157	5324	6129		5720	6242	6775	
Nr. 2	2089	3882	4475		4275	4900	5276	
Nr. 3	2802	4715	6068		5613	6133	6631	
Nr. 4	4960	6410	-		6572	7400	7421	
Nr. 5	2721	4064	-		14440	609570	-	
Nr. 6	3517	9799	12197		10687	13442	18450	
Nr. 7	4987	-	14115		32538	28308	28143	
Nr. 8	6687	7678	8819		8728	9686	11900	
Nr. 9	4802	4660	5178		5064	5915	7426	
Nr. 10	4785	5412	6313		5807	6526	6765	
Nr. 11	3063	4851	4851		5038	5143	5420	
Nr. 12	3802	4131	6279		14054	32502	176390	
Nr. 13	6410	6367	66443		22473	87826	152817	
Nr. 14	5146	82646	46083		43981	78512	112750	
Nr. 15	5337	5055	22013		11586	25368	29094	
Nr. 16	2960	6356	10115		8537	11271	16280	
Nr. 17	3743	3899	-		7325	19465	-	
Nr. 18	4935	11122	29845		18484	38239	53212	
Nr. 19	5388	15080	15080		29148	59799	630626	
Nr. 20	4491	8896	27005		14598	29538	32021	
Nr. 21	5176	29174	6307		40189	75741	562649	
Nr. 22	6256	15726	2621		20008	35260	174733	
Nr. 23	3931	4315	69354		5789	10524	24455	
Nr. 24	4431	4399	6469		6757	11927	25693	
Nr. 25	4982	5248	6935		6481	10541	25549	
Nr. 26	5916	2861	3816		3883	6484	12520	

Nr. 27	4362	3335	43233	9338	69275	130422
Nr. 28	5795	5202	25436	10780	46509	95383
Nr. 29	4033	9625	12834	14295	26986	67347
Nr. 30	4761	6244	15741	15920	40462	186560
Nr. 31	5660	7676	111308	20499	139134	179530
Nr. 32	4096	7956	23700	12501	25549	29547
Nr. 33	8456	5045	15550	22928	72719	2017895
Nr. 34	4631	10695	17338	13177	19987	23435
Nr. 35	5380	20175	48420	27934	49075	50438
Nr. 36	4405	5402	7933	6815	9022	9968
Nr. 37	5150	4449	6089	5410	6341	6624
Nr. 38	4114	2798	8725	5725	11037	12007
Nr. 39	6196	5317	5859	5991	6276	6488
Nr. 54	4996	7609	8481	8234	8959	9068

Methode mit J¹³¹-Serumalbumin

Nr. 40	5167	5673	-	4253	4463	4614
Nr. 41	3640	4098	4098	4609	4714	4882
Nr. 42	3840	4510	4087	8877	7848	8769
Nr. 43	7734	8766	-	4864	6142	5137
Nr. 44	4462	4658	-	4376	5270	-
Nr. 45	3460	3921	-	4491	4861	5166
Nr. 46	3792	4056	4056	4540	4894	5120
Nr. 47	6417	4380	4447	6835	7130	7289
Nr. 48	5661	6239	6922	6146	6783	-
Nr. 49	6140	5363	-	3577	3691	3942
Nr. 50	3492	3480	3315	5125	5045	5201
Nr. 51	3849	4887	4887	3875	4334	4349
Nr. 52	4385	3337	4339	4000	4000	4851
Nr. 53	5012	4000	-	-	-	5269

Tab. 14

Plasmamethode mit J¹³¹-Serumalbumin zu den entsprechenden Totalblut-
volumina der Erythrocytenmethode mit Cr⁵¹-Chromat.

	PV < - 10 %	PV ± 10 %	PV > + 10 %
TBV _{PV I-II} zu TBV _{EV} Mittelwert: 98,7 %	Nr.47 68,2 Nr.52 76,1	Nr.46 106,9 Nr.50 99,7	Nr.41 112,6 Nr.42 117,5 Nr.48 110,2
TBV _{PV II-III} zu TBV _{EV} Mittelwert: 101,7 %	Nr.47 69,3	Nr.42 106,4 Nr.46 107,8 Nr.50 94,9 Nr.52 98,9	Nr.41 112,6 Nr.48 122,3
TBV _{PV III-IV} zu TBV _{EV} Mittelwert: 109,0 %		Nr.52 105,3	Nr.50 110,7
TBV _{PV I} zu TBV _{EV} Mittelwert: 104,4 %	Nr.47 70,7 Nr.52 88,4	Nr.49 100,0 Nr.50 102,4	Nr.41 116,9 Nr.42 120,9 Nr.45 126,5 Nr.46 118,4 Nr.48 120,7
TBV _{PV II} zu TBV _{EV} Mittelwert: 112,3 %	Nr.47 76,3 Nr.53 79,8	Nr.50 105,7 Nr.52 98,9	Nr.41 122,6 Nr.42 122,8 Nr.45 152,3 Nr.46 128,2 Nr.48 126,1 Nr.49 110,4
TBV _{PV III} zu TBV _{EV} Mittelwert: 115,3 %	Nr.47 79,8	Nr.52 99,2	Nr.41 123,9 Nr.42 127,1 Nr.46 136,2 Nr.48 128,9 Nr.50 112,9
TBV _{PV IV} zu TBV _{EV} Mittelwert: 117,6 %			Nr.50 124,5 Nr.52 110,6

Signifikanzen nach Fischer-Student

Seite	Verglichene Größen	n
		t / p
20	Gruppe A: PV_{II} - PV_I	9 4,09 / 0,01
20	Gruppe B: PV_{II} - PV_I	6 5,29 / 0,01
20	Gruppe B: PV_{III} - PV_{II}	6 5,17 / 0,01
26	$TBV_{PV_{I-II}}$ - TBV_{EV} (in %)	33 7,89 / 0,001
28	E_{u3} - E_{go}	5 7,18 / 0,001
28	E_{u8} - E_{go}	6 5,81 / 0,01
28	E_{u18} - E_{go}	6 2,13 / 0,05
29	E_{g3} - E_{go}	5 6,15 / 0,01
29	E_{g8} - E_{go}	6 5,00 / 0,01
29	E_{g18} - E_{go}	6 2,13 / 0,05
30	E_{uo} - E_{go}	7 0,16 / 0,05
30	E_{u3} - E_{g3}	6 5,63 / 0,01
30	E_{u8} - E_{g8}	7 3,39 / 0,05
30	E_{u18} - E_{g18}	7 0,86 / 0,05

Tab. 16

Herrn Dozent Dr.med.G.Hoffmann danke ich sehr für die Übertragung dieser Arbeit und seine kritische Hilfsbereitschaft bei ihrer Fertigstellung.

Meinen herzlichen Dank möchte ich auch allen Angestellten des Isotopenlabors, die mir stets bereitwillig geholfen haben, aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 1. Dezember 1934 wurde ich als drittes Kind des Hauptlehrers Ernst Wilhelm Wolfmüller und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Baader in Karlsruhe geboren.

Nach der im Jahre 1955 am Bismarckgymnasium in Karlsruhe abgelegten Reifeprüfung begann ich das Medizinstudium an der Universität Heidelberg, wo ich nach dem Sommersemester 1957 das Physikum ablegte. Nach dem ersten klinischen Semester in Innsbruck setzte ich meine Studien an der Universität Freiburg i.Br. fort, die ich im Oktober 1960 mit der ärztlichen Staatsprüfung abschloß. Seit Beendigung meiner Medizinalpraktikantenzeit im Oktober 1962 bin ich als Assistenzarzt im Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe tätig.

